UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951-1952

N° 362

CONTRIBUTION
A
L'ÉTUDE TOXICOLOGIQUE
DU SALICYLATE DE MÉTHYLE

Thèse pour le Doctorat de l'Université

(Mention PHARMACIE)

présentée et soutenue publiquement le Jeudi 27 mars 1952

PAR

André QUEYMENT

Ex-Interne des Hôpitaux de Bordeaux
Certifié d'études spéciales de Sérologie

né à Bordeaux (Gironde), le 11 novembre 1926

JURY .....

MM. CASTAGNOU, professeur ..... *Président.*
VITTE, professeur ..... } *Juges.*
CAZAUX, Maître de conférences agrégé.. } *Juges.*
PAUTRIZEL, Maître de conférences agrégé } *Juges.*

BORDEAUX
IMPRIMERIE BIÈRE
18, 20, 22, rue du Peugue

1952

QUEYMENT (André).

Contribution à l'étude toxicologique du salicylate de méthyle. — Bordeaux, impr. Bière, 1952. In-8°, 76 p., fig.

(Thèse de pharmacie. Bordeaux. Université. 1951-1952. N° 362.)

QUEYMENT (André).

Contribution à l'étude toxicologique du salicylate de méthyle. — Bordeaux, impr. Bière, 1952. In-8°, 76 p., fig.

(Thèse de pharmacie. Bordeaux. Université. 1951-1952. N° 362.)

QUEYMENT (André).

Contribution à l'étude toxicologique du salicylate de méthyle. — Bordeaux, impr. Bière, 1952. In-8°, 76 p., fig.

(Thèse de pharmacie. Bordeaux. Université. 1951-1952. N° 362.)

QUEYMENT (André).

Contribution à l'étude toxicologique du salicylate de méthyle. — Bordeaux, impr. Bière, 1952. In-8°, 76 p., fig.

(Thèse de pharmacie. Bordeaux. Université. 1951-1952. N° 362.)

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951-1952

N° 362

CONTRIBUTION

A

L'ÉTUDE TOXICOLOGIQUE DU SALICYLATE DE MÉTHYLE

Thèse pour le Doctorat de l'Université

(Mention PHARMACIE)

présentée et soutenue publiquement le Jeudi 27 mars 1952

PAR

André QUEYMENT

Ex-Interne des Hôpitaux de Bordeaux
Certifié d'études spéciales de Sérologie

né à Bordeaux (Gironde), le 11 novembre 1926

JURY .....

MM. CASTAGNOU, professeur ..... *Président*
VITTE, professeur .....
CAZAUX, Maître de conférences agrégé.. *Juges.*
PAUTRIZEL, Maître de conférences agrégé

BORDEAUX

IMPRIMERIE BIÈRE

18, 20, 22, rue du Peugue

1952

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyens honoraires ..... M. DUPÉRIÉ. / M. CHELLE.
Doyen ..... M. PORTMANN.
Assesseur ..... M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale	N. / CREYX.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN. / MASSÉ.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clinique des maladies infectieuses	N.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.	Chimie biologique et médicale	TAYEAU.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.	Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Anatomie	N.	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	MAYER.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Hygiène et clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD.	Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Médecine légale et Médecine du travail	DERVILLÉE.	Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET.
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale	REBOUL.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	N.	Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU.
Matière médicale	GOLSE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Pharmacie	VITTE.	Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Physiologie	FABRE.	Thérapeutique	BROUSTET
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.		
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.		
Médecine expérimentale	AUBERTIN.		

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL : MESNARD (Pharmacie).

PROFESSEURS SANS CHAIRE : MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie) BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Bactériologie	MOUSTARDIER.	Sciences physico-chimiques	R. GOLSE.
Parasitologie	PAUTRIZEL.	Sciences naturelles	MASQUELIER.
Physiologie	Mlle ROUGIER.	Sciences appliquées	CAZAUX.

AGRÉGÉS

	MM.		M.M.
Médecine générale	SARIC. / DUBARRY. / J. TRAISSAC. / BERGOUIGNAN. / LENG-LÉVY.	Obstétrique	MAHON. / CHASTRUSSE.
Chirurgie générale	POUYANNE. / LAUMONIER. / CHAVANNAZ.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Urologie	LANGE.	Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.	Histologie	MAYER.
		Pédiâtrie et puériculture	VERGER.
		Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE.
		Electro-radiologie	LACHAPÈLE.
		Odonto-stomatologie	MARONNEAUD.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Anatomie	RIGAUD.	Médecine légale	L'ÉPÉE.
Médecine opératoire	DUFOUR.	Zoologie pharmaceutique	BAILANGER.
Puériculture	VERGER. / PÉRY.	Cryptogamie	LAUBIE.
Chimie biologique	NEUZIL.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Physiologie	Mlle ROUGIER.	Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER. / VILLAR.	Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE.
Pharmacologie et pharmacodynamie	LEURET.	Législation appliquée et déontologie pharmaceutique	COUSTOU.
Vénéréologie	LE COULANT.		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1875, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

AVANT-PROPOS

« A ceux que j'aime, que j'estime et que j'honore. »

Qu'il me soit permis d'offrir ce travail en modeste hommage de reconnaissance et de profond et affectueux respect à M. le Professeur Chelle et à M. le Professeur Castagnou, mes maîtres. Je dois tant à leur dévouement inlassable, à leur haute compétence et leur délicate affection, aussi bien au cours de mes études pharmaceutiques que dans l'élaboration de cette thèse !

Que tous les Professeurs de notre Faculté qui ont présidé à nos études, ainsi que nos maîtres de stages à l'Internat des Hôpitaux, en particulier MM. Vitte, Sigalas, Tayeau, M^lle^ Bègue et M. Laubie, et ceux qui nous ont fait l'honneur de participer au jury de cette thèse, trouvent ici l'assurance de toute notre gratitude.

Que M. Maurain, à qui je dois mon initiation pharmaceutique, soit assuré que son ancien stagiaire est toujours resté respectueusement son ami.

Je remercie également mes chefs de Saïgon et particulièrement MM. les Pharmaciens-Colonels Wolls et Rivoalen, MM. les Médecins-Colonels Illiou et Masseguin, mon ami M. le Colonel Gidon, ainsi que M. le Doyen Massias et M. le Professeur agrégé Vialard-Goudou, pour leur constante amabilité, leurs précieux conseils et l'aide qu'ils m'ont apportée en Extrême-Orient.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547304_0080

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE TOXICOLOGIQUE DU SALICYLATE DE MÉTHYLE

Les ouvrages occidentaux classiques de toxicologie (1) parlent peu du Salicylate de Méthyle : ce composé n'est pas classé dans notre pharmacopée parmi les produits dangereux. Son odeur, son goût interdisent son usage comme poison criminel et évitent les méprises; sa prescription *per os* est désuète.

Nous fûmes donc très surpris, en février 1950, étant pharmacien militaire dans les hôpitaux de Saïgon, de nous trouver presque quotidiennement en présence de cas de suicide par le Salicylate de Méthyle. Les Annamites voient en ce produit le « poison » par excellence.

Dans l'agglomération de Saïgon-Cholon, forte de 2 millions 500.000 âmes, plus de 80 % des suicides sont tentés avec cette drogue. Un grand nombre échappe à notre contrôle sanitaire dans ce pays surpeuplé et mouvant, où un simple recensement est irréalisable. C'est pourquoi toute tentative de statistique rigoureuse est illusoire. Le Docteur Nguyen Khac Dinh (33) a, dans seulement deux hôpitaux, relevé en un an plus de 100 cas, dont 23 mortels. En fait, on peut estimer à un cas par jour, dans la seule agglomération de Saïgon-Cholon, les empoisonnements au Salicylate de Méthyle.

Les médecins français ne manquent pas d'être surpris par ce fait, et le nouvel arrivant apprend de ses anciens la conduite thérapeutique classique à tenir.

En fait, cette thérapeutique, non spécifique, s'avère souvent vaine. C'est pourquoi, étant pharmacien à l'Hôpital Grall, sur la demande de nos camarades médecins, nous avons commencé

à nous documenter sur la question, effectué des analyses diverses et essayé de comprendre le mécanisme de l'intoxication.

C'est l'ensemble de nos observations, complétées et mises au point à la Faculté de Bordeaux, qui constitue le présent travail.

Dans la première partie, nous effectuerons un résumé de l'ensemble des connaissances actuelles sur la question; dans la deuxième, nous exposerons nos travaux personnels, tant ceux effectués en Indochine, à l'Hôpital Grall, que ceux, expérimentaux, effectués au Laboratoire de Toxicologie de la Faculté de Bordeaux.

PREMIÈRE PARTIE

L'INTOXICATION CHEZ L'HOMME
DOCUMENTATION ACTUELLE

Il est curieux de constater que le premier éther salicylique décrit fut le Salicylate de Méthyle. C'est l'œuvre du chimiste américain Proster. En France, Cahours l'étudia longuement et en fit l'histoire chimique complète. L'attrait de ce composé s'explique probablement parce qu'il est le dérivé salicylé rencontré le plus fréquemmnt dans le règne végétal.

Sa recherche dans les plantes est aisée. Il suffit de broyer une feuille entre les doigts; l'odeur caractéristique qui se dégage signe sa présence.

Les plantes qui contiennent du Salicylate de Méthyle se répartissent dans le monde entier. Quelques-unes ont servi à des empoisonnements, aussi bien en Amérique qu'en Afrique et en Asie.

Déjà en 1899, P. von Rumburg, qui avait travaillé aux Indes Néerlandaises, en connaissait 199 espèces appartenant à 39 familles. Cet auteur signalait, en particulier, dans les feuilles de coca de Java (43) et dans de nombreuses plantes du genre polygala la présence de ce produit.

Les chimistes de la Maison Schimmel en ont extrait de l'essence d'ylang-ylang. L'essence d'effleurage des fleurs de tubéreuse, l'essence de rose, la gomme ammoniaque, en contiennent également. On a isolé le Salicylate de Méthyle d'un grand nombre de fruits : les raisins, les fraises, les merises, par exemple. Desmoulières signale la présence de ce composé chez de nom-

breuses violacées, et on a pu l'isoler des bulbes de la jacinthe et de la tulipe.

La cassie (*Acacia Farnesiana*) et ses variétés, en particulier la cassie romaine (*Acacia Semperflorens*) contient une essence riche en Salicylate de Méthyle. La reine-des-prés, ou ulmaire (*Spiraea Ulmaria L.*), a pour principe actif le monotropitoside. L'ansérine vermifuge (*Chenopodium Antelminthicum L.*) et ses variétés contiennent du Salicylate de Méthyle à côté de l'ascaridiol; or, son essence est extrêmement toxique.

Les feuilles d'*Azalea*, l'écorce de divers bouleaux (*Betula Alba L.*), les racines de *Monotropa Hypopitis* en contiennent également.

Mais les plantes qui nous intéressent le plus sont celles qui ont donné lieu à des intoxications. Nous allons les étudier plus en détail.

En Amérique.

Le Salicylate de Méthyle d'origine végétale, qui a provoqué des empoisonnements cités dans la littérature, a deux sources :

Le thé. — En effet, l'essence que l'on retire du thé fermenté en contient beaucoup. Stille (3) cite le cas de 6 soldats empoisonnés par du thé qui dégageait l'odeur caractéristique. (Il avait peut-être d'ailleurs été parfumé à la reine-des-prés.)

L'essence de Wintergreen. — Les cas d'empoisonnements mortels sont ici extrêmement nombreux. Nous les citerons dans notre relevé chronologique. Ils se chiffrent par dizaines.

La Gaulthérie, ou Wintergreen (*Gaultheria Procumbens L.*), est une plante ligneuse, rampante, de 10 à 15 cm., qui croît à l'état spontané au nord des Etats-Unis, Canada, Géorgie, Virginie, Labrador, Terre-Neuve.

On utilise ses feuilles ou, mieux, l'essence obtenue par macération préalable et distillation. Cette essence contient, à côté d'une résine et d'un tannin, un hydrocarbure, le gaulthérilène, et des traces de bornéol. Mais le constituant essentiel est un hétéroside,

le monotropitoside, qui, hydrolysé, donne du Salicylate de Méthyle.

L'essence obtenue par macération aqueuse des feuilles broyées et distillées en contient 99,7 %, le reste étant du gaulthérilène. Ainsi, dans les plantes, le Salicylate de Méthyle est toujours combiné avec un ou plusieurs sucres sous forme d'hétérosides. Ils sont très nombreux; la constitution du sucre pouvant varier à l'infini.

Par exemple, le gaulthéroside extrait de l'écorce sèche de *Betula Lenta* est du Salicylate de Méthyle combiné au glucose. Le monotropitoside, extrait par Bridel (2) du *Monotropa Hypopitis*, a toujours le même aglucone, mais le sucre est du primevérose; le ferment végétal est la rhamnodiastase. Picard a extrait le violutoside de *Viola Cornuta :* au lieu de primevérose, il obtient du vicianose (glucose + arabinose l.).

L'écorce fraîche de *Betula Lenta* peut fournir plus de 3 g. d'hétéroside par kilo, et Bridel le propose comme médicament salicylé.

Les feuilles de Gaulthérie sont utilisées en Amérique en infusion à 10 pour 1.000 comme astringent et antidiarrhéique; l'essence de Wintergreen est employée comme médicament externe. Elle produit une irritation cutanée plus ou moins violente; c'est pourquoi on lui préfère le salicylate de méthyle préparé par synthèse qui n'a pas cet inconvénient.

Il faut signaler que d'autres espèces de *Gaultheria* donnent des essences équivalentes. Citons *G. Shallon Pursh*, par exemple.

En Afrique.

Vleurink (6), en 1933, cite un cas curieux d'empoisonnement. La poudre de l'écorce ou de la racine du Lupapi (ou Mwegeye), *Securidaca Longipedunculata*, contient 90 % de Salicylate de Méthyle. Les négresses du Katanga du Sud ou de Rhodésie du Nord introduisent une poudre obtenue à partir de cette plante dans leur vagin et s'endorment. Une intoxication mortelle a lieu par la muqueuse. Le passage du Salicylate de Méthyle à travers la paroi vaginale n'a rien de surprenant, les travaux de Brown et Scott (35) ayant montré la réalité — et la rapidité — de son passage à travers les muqueuses et la peau.

En Asie.

Nous citerons la *Gaultheria Nummularioïdes* qui pousse surtout dans la région des Nilgherries, de la province du Travancore, et aussi aux Indes Néerlandaises où elle est dénommée « Sari Moedjurie ». Elle croît en buissons élevés vigoureux. L'essence, aux Indes, est extraite par les indigènes qui l'utilisent en grand, de même que le « Sirih », masticatoire, représenté par les feuilles de *Gaultheria Leucocarpa,* dont on tire « un parfum », le « goendapoeri ».

Pour extraire l'essence du « Sari Moedjurie », les indigènes débitent les sommités des buissons et les feuilles dans des jarres en terre cuite. Ils y ajoutent un minimum d'eau et font un gros feu. Ils reçoivent les vapeurs dans une jarre refroidie par des linges humides, et l'essence est ainsi recueillie par une distillation primitive.

Le *Polygala Venenata* est une espèce réputée toxique aux Indes Néerlandaises; mais en Indochine, malgré la présence de plantes à Salicylate de Méthyle, aucune publication n'a jamais été faite sur de tels empoisonnements. Ceux-ci ne peuvent d'ailleurs se produire guère que dans la brousse et échappent ainsi à toute étude.

Il faut être assez discret quand on se moque des masticatoires et des parfums indigènes. Wurtz, dans son *Dictionnaire de chimie,* qualifie déjà d' « agréable » l'odeur du Salicylate de Méthyle. De plus, les Américains n'ont-ils pas lancé dans le commerce, et surtout, en Orient, des pâtes à mâcher au Salicylate de Méthyle ?...

L'INTOXICATION CLASSIQUE

Le Salicylate de Méthyle n'a jamais été utilisé comme poison criminel, et pour cause. Il n'existe, dans la littérature, aucune mention d'intoxication professionnelle aiguë ou chronique.

Les cas classiques se limitent aux méprises, aux tentatives de simulation ou d'avortement, et surtout aux suicides. Nous avons essayé de rassembler tous les cas qui ont fait l'objet, dans ce sens, d'une publication antérieure. Nous les avons classés par ordre chronologique.

La plus ancienne publication est celle de Beck (45) en 1838. Il mentionne brièvement la mort, à Philadelphie, d'un homme qui avait bu une once (soit environ 30 ml.) d'huile de Wintergreen. Les empoisonnements si fréquents avec ce produit se sont tous passés en Amérique du Nord.

Gallagher (9), en 1852, signale dans la même ville l'empoisonnement d'un enfant de 9 ans qui avait absorbé cette même essence, mais qui survécut après un traitement au calomel et une phlébotomie.

En 1868, Jewet (10) rapporte la mort, à New-York, d'un homme de 55 ans qui avait avalé 45 ml. d'essence de Gaulthérie.

La même année, Stille (3) raconte l'intoxication de 6 soldats avec du thé (dont nous avons parlé antérieurement). Les 6 soldats en réchappèrent.

Hamilton (11), en 1875, rapporte la survie d'un intoxiqué qui avait absorbé de l'essence de Wintergreen et qui fit une maladie de deux semaines.

En 1887, Pinkham (12) observa une femme qui, dans un but abortif, absorba 30 ml. d'huile de Wintergreen. Elle mourut en 15 heures dans des convulsions. Cet usage du S. de M. dans un

but abortif est unique dans la littérature, mais nous avons vu un cas semblable en Extrême-Orient (obs. XVII).

Mac Nerthney (13), en 1903, assista à la mort d'un enfant de 3 ans dans des convulsions suivies de coma. Le pouls était accéléré, la soif intense. Il note des vomissements et de la dyspnée.

La même année, Baum (7) rapporte le cas d'un malade soigné à l'aide de capsules de S. de M. et qui avait dépassé la dose prescrite. Il présenta tous les symptômes d'un empoisonnement, mais en réchappa en fin de compte.

En 1914, Maun et Braud (14) ont vu mourir, dans des convulsions douloureuses suivies de coma, un enfant de 3 ans qui avait absorbé 12 ml. de S. de M.

Rosenbloom et Johnson (15), en 1919, ont assisté à la survie d'une femme de 40 ans qui avait absorbé 30 ml. de S. de M., absorption suivie d'ailleurs de vomissements. Ils essayèrent pour la première fois la thérapeutique alcalinisante. Le sérum glucosé alterna d'ailleurs, dans le traitement, avec le sérum bicarbonaté.

En 1920, Myers (16) a traité au sérum bicarbonaté un enfant de 2 ans qui avait absorbé 30 ml. de S. de M. L'enfant avait, d'ailleurs, abondamment vomi. Pour la première fois, il établit un goutte à goutte rectal d'eau fortement bicarbonatée.

En 1922, Legrain et M^lle^ Babonel (17) rapportent le premier cas signalé en France. Il s'agit d'une femme qui, pour se suicider, avait avalé 60 ml. de S. de M. Malgré un lavage d'estomac effectué un quart d'heure après l'ingestion du toxique, ils ne purent sauver la malade. Ils décrivent la cyanose, la dyspnée, les sueurs profuses et le coma qui ont précédé la mort. Ils effectuèrent une autopsie.

En 1926, Wetzel et Nourse (18) signalent le cas d'un enfant de 2 ans qui avait absorbé 10 ml. de S. de M. et qui mourut dans le coma, malgré des vomissements précoces, après une série de convulsions, de la dyspnée et des douleurs gastriques violentes. Ils effectuèrent une autopsie.

La même année, Archambaud et Friedman (8) reçoivent à l'hôpital une jeune femme de 17 ans qui avait absorbé par erreur un liniment contenant 40 g. de S. de M. et 60 g. de baume de

Fioraventi. Malgré les vomissements précoces, un traitement alcalinisant et diurétique, l'administration de tonicardiaques, d'oxygène sous la peau et l'injection de 750 ml. de sérum lactosé hypodermique et intraveineux, la malade meurt en 34 heures. Ces auteurs ont bien décrit les symptômes en insistant particulièrement sur la soif intense et la déshydratation.

En 1927, Pincus et Handley (19) signalent la mort d'un enfant de 22 mois qui avait absorbé une quantité inconnue, mais inférieure à 60 ml. de S. de M. Malgré les vomissements précoces, entretenus par l'extrait d'ipéca, l'enfant meurt en 14 heures dans des convulsions. La respiration est dyspnéique avec de brèves périodes d'apnée.

En 1928, Woodby et Nicholls (5) rapportent la mort subite d'un homme de 45 ans et la mort, précédée de convulsions, d'un enfant de 2 ans. Ce cas de mort subite est le seul de la littérature au cours de ces empoisonnements. Les deux autopsies furent effectuées.

La même année, Almsted et Aldrich (4) soignent une fillette de 4 ans qui avait bu, « pour son bon goût », de l'huile de Wintergreen. Ils la sauvent après une alcalinisation glyco-insulinique énergique. Ils traitent également un enfant de 2 ans 1/2 qui avait absorbé, deux jours avant, de l'huile de Wintergreen. Ils le font vomir à l'émétique et lui injectent 300 ml. d'une solution de dextrose à 5 %, tout en lui donnant des sérums bicarbonatés par goutte à goutte rectal. Ils obtiennent une guérison spectaculaire en 9 jours.

En 1929, le *Journal de Pharmacie et de Chimie* (23) rapporte une mort accidentelle dans un asile d'aliénés de province.

En 1930, Bauby et Fromond (24) racontent la curieuse histoire d'un soldat qui, amené d'urgence à l'Hôpital militaire de Nancy, et semblant pris de boisson, était en fait intoxiqué par du S. de M. Il avait essayé de simuler une crise cardiaque. Il avait déjà, à plusieurs reprises, réussi à se faire hospitaliser, grâce à ce subterfuge, tantôt pour « toux coqueluchoïde et palpitations », tantôt pour « palpitations et dyspnée », tantôt pour « tachycardie et légère hypertension ». Ce cas de simulation — et d'em-

poisonnement répété par le S. de M. — est unique dans la littérature. Le soldat en question est mort en 24 heures après sa dernière tentative de supercherie, malgré ses nausées et ses vomissements répétés.

La même année, Meyerhoff (25) assiste à la mort d'un enfant de 2 ans qui avait absorbé 24 ml. de S. de M. Une thérapeutique alcalinisante s'avéra vaine. Il put effectuer une autopsie.

En 1932, Lathrop (46) rapporte encore un cas d'empoisonnement à l'essence de Wintergreen en Amérique du Nord.

C'est en Italie que Calderoni (27), en 1932, relate un cas d'intoxication accidentelle par le S. de M., et en Allemagne que, l'année suivante, Shipley (47) en signale 4 cas.

La même année, Vleurink (6) rapporte le cas si curieux d'intoxication vaginale qu'il a pu voir au Congo Belge et dont nous avons déjà parlé. Il put effectuer une autopsie et remarqua de la congestion et quelques lacs sanguins au niveau du col utérin du côté de la face vaginale. Ces constatations sont fort spéciales, ce mode de suicide étant unique dans la littérature.

En 1934, Duvoir, Pollet et M^lle^ Sainton (28) reçoivent à l'Hôpital Saint-Louis un homme de 34 ans qui avait ingéré deux verres pleins, soit environ 200 ml., de S. de M. Le choix de ce toxique, absorbé dans un but de suicide, n'a été guidé que par la mention : « Usage externe », de l'étiquette. Au bout de 2 heures, les troubles classiques commencent. Après une rémission qui dure toute la nuit, ils reprennent avec plus de violence encore. Le malade meurt en 36 heures dans un véritable *delirium tremens* peuplé d'hallucinations auditives et visuelles incohérentes. Il s'agissait d'un éthylique qui avait déjà eu des crises d'agitation et de délire. Ces auteurs ont effectué une autopsie, un examen histo-pathologique et des recherches chimiques succinctes.

L'année suivante, Devau (38) rapporte un cas observé dans le Service du Docteur Marchal, à Paris. Une jeune femme de 25 ans a absorbé 1/2 grand verre de S. de M. Après de violentes douleurs gastriques, elle vomit abondamment. Traitée au bicarbonate, la malade guérit en 5 jours.

En 1936, Bowen, Roufa et Clinger (48) ont observé un enfant

de 18 mois qui avait bu une gorgée d'essence de Wintergreen et pour lequel on avait diagnostiqué un coma diabétique. Ils soulignent la déshydratation de la peau et de la langue et trouvent la vraie cause de l'intoxication. Ils traitent cet enfant à l'insuline, perfusent une solution de dextrose et le sauvent. Ils effectuent quelques analyses chimiques simples.

Stevenson (49), en 1937, a observé en Amérique trois nouveaux cas, dont un mortel. Il s'agissait d'un adulte qui avait ingéré la dose extrêmement faible de 6 g.

La même année, Lawson et Kaiser (50) soulignent la toxicité du S. de M. en rapportant le cas d'un enfant de 1 an 1/2 qui est mort après friction avec un liniment contenant 4 g. de ce produit.

Kane (51), en 1938, ajoute encore de nouveaux cas, et Eismas (52) rapporte la mort d'un enfant dont il peut effectuer l'autopsie partielle.

La même année, Baxter, Hartwell et Reck (53) ont observé un enfant noir de 3 ans qui avait bu 60 ml. de S. de M. depuis 18 heures. Malgré des vomissements abondants et un traitement alcalinisant énergique, il meurt en 4 heures; un autre enfant noir de 18 mois, qui avait bu seulement une petite gorgée d'essence de Wintergreen, meurt en 24 heures. Ils peuvent effectuer l'autopsie de ces deux cas et signalent la déshydratation intense et la cyanose.

En 1939, les *Annales Merck* (29) et l'*Union Pharmaceutique* (54) signalent la mort d'une fillette en acidose grave après ingestion de S. de M.

En 1939 encore, en Italie, Donatelli et Abbate (55) rapportent un cas.

L'année suivante, c'est au Canada que Shireff et Pearlman (56) assistent à une même intoxication.

En 1942, Epstein et Work (57) signalent dans l'Ohio un cas d'empoisonnement mortel au S. de M. et peuvent effectuer l'autopsie.

L'année suivante, Townsted (30) rapporte brièvement la mort d'un Indien qui avait absorbé un liniment au S. de M.; mais

Mac Cready (58) a eu connaissance de 5 cas différents : un enfant de 2 ans qui en avait bu 15 ml. et avait abondamment vomi; traité au bicarbonate de soude, il survécut; — un homme de 55 ans ayant absorbé la même dose; traité rapidement par un lavage d'estomac, il réchappe à l'intoxication; — un enfant de 2 ans, traité aux alcalins, survit après 15 heures de troubles; il avait absorbé 30 ml. probablement d'essence de Wintergreen synthétique; — un enfant de 3 ans meurt avec 7 ml. 5 seulement de cette essence, malgré des vomissements profus; — enfin, une femme de 48 ans, qui avait avalé 4 ml. de S. de M. et vomi, soignée au glucose isotonique intraveineux, guérit parfaitement. Cet auteur souligne le fait que les simples vomissements sont insuffisants pour vider l'estomac du S. de M.

En 1945, Troll et Menten (31) rapportent 4 cas d'empoisonnement salicylé, dont 2 par le S. de M.: un enfant de 27 mois boit 30 ml. d'huile de Wintergreen; il vomit 4 heures après l'absorption; les accidents classiques apparaissent à la 18e heure; il meurt en 24 heures; cet auteur put effectuer une autopsie et une étude anatomo-pathologique; — un enfant de 7 ans 1/2 atteint de rhumatisme du coude droit était traité localement par le S. de M. et *per os* par le salicylate de soude; le 13e jour, les accidents commencèrent et la guérison fut longue.

La même année, Pelfort (59), en Uruguay, et Desrochers (60), en France, signalent 3 cas mortels. Pelfort a vu mourir un enfant à la suite d'un empoisonnement au S. de M. en bronchopneumonie.

En 1946, Laforêt et Collins (61) rapportent un cas mortel dans le Connecticut, et Stevens et Kaplan (62) voient mourir un enfant. De même, Cliodi (63), en Italie, et Jacobson (64), en Afrique du Sud, signalent la mort d'un enfant de 2 ans et la survie d'une intoxiquée.

En 1947, Cancelmo (65) a relevé deux cas dans la marine américaine, et Crossland (66), un au Canada.

En 1949, Howell (67) signale un cas mortel en Amérique, et Béroud (32), un autre en France. Il s'agit, cette fois, d'une jeune Française, *rapatriée d'Indochine,* qui a absorbé entre 40 et 50 ml. de S. de M. pour se suicider. Elle meurt en 14 heures après un long

délire pendant lequel la dyspnée était intense et les sueurs d'une abondance exceptionnelle. Cet auteur a pu effectuer l'autopsie.

Que faut-il conclure de l'étude de toutes ces publications ? Les cas en Occident sont rares. On n'en signale même pas 100 en plus d'un siècle; mais le motif de ces empoisonnements est, contrairement à ce que nous avons vu en Indochine, assez variable :

Suicides	9 cas
Méprises :	
Enfants	24 cas
Aliénés	1 cas
Adultes	2 cas
Indigènes	1 cas
Absorption pour « son bon goût »	1 cas
Simulation	1 cas
Excès de thérapeutique :	
Capsules	1 cas
Liniment	1 cas
Association au salicylate de soude	1 cas
Non définis	1 cas

Les suicides ne représentent donc, en gros, que 20 % des intoxications signalées; mais la moitié de celles-ci ont eu lieu chez des enfants à la suite de méprises.

Un nombre considérable de ces empoisonnements est dû à l'essence de Wintergreen, en Amérique du Nord.

La mortalité, chez l'adulte, est de 1/3. Il est fort curieux de constater que l'on va retrouver le même pourcentage en Indochine.

Les enfants sont beaucoup plus fragiles, et rares sont ceux qui en réchappent. A Saïgon, nous n'avons jamais eu l'occasion de voir un enfant empoisonné au S. de M. Il s'agissait toujours d'adolescents ou d'adultes. Le Docteur Dinh (33) a compté sur 116 suicides :

Moins de 20 ans	26
20 à 30 ans	59
30 à 40 ans	14
40 à 50 ans	15
Plus de 50 ans	2

Il a compté également 90 femmes pour 18 hommes et a signalé l'accroissement du nombre des cas après les réjouissances du Têt. En effet, le nouvel an annamite est traditionnellement fêté avec une grande pompe, même dans les familles pauvres. Les économies de l'année sont dépensées, et souvent même on contracte des dettes. Le jeu d'argent est aussi de rigueur. A la fin de cette période de liesse, vient l'époque où l'on se dégrise, et l'âme annamite, si rapide à s'enthousiasmer, est aussi vive à plonger dans le plus profond désespoir. C'est pourquoi le mois de mars voit, à Saïgon, chaque année, une vague de suicides considérable. Ce fut en particulier le cas en 1950 et 1951.

Il est, de même, remarquable que ces suicides sont plus nombreux pendant la saison des pluies. On retrouve d'ailleurs le même phénomène en France pendant la mauvaise saison.

Il s'agit, en général, de femmes du peuple besogneuses, de coolies ou de petits artisans. Les pertes au jeu, les désespoirs d'amour, le surpeuplement sont les plus grands mobiles de ces suicides, presque exclusivement cantonnés dans la classe pauvre et la plus ignorante.

Cette vague de suicide n'a pas débuté en 1949. Bien au contraire, le S. de M. a toujours été un médicament précieux pour les Annamites qui lui attribuent des vertus extraordinaires. Avitaminés, dormant nus sur des planches, travaillant souvent dans l'eau et sous la pluie, *les Annamites ont des rhumatismes chroniques*. Même les pauvres ont chez eux un liniment, et celui-ci ne sera prisé que s'il a l'odeur caractéristique. De même, on l'utilisera à chaque accouchement; et la demande de faveur des boyesses à leurs maîtres est souvent celle d'un flacon de S. de M. Il fait également partie du cadeau de mariage. Sa vertu toxique est une tradition orale soigneusement entretenue par les entrefilets quasi quotidiens de la presse.

Pour essayer d'endiguer cette vague de suicides qui déferle depuis de longues années en Extrême-Orient, un texte législatif, en 1938, a pratiquement interdit le commerce de ce toxique.

Il s'agit de l'arrêté n° 5.283 du 17 septembre 1938, ainsi conçu :

« Le S. de M. ne peut être détenu et délivré que par les pharmaciens diplômés sur présentation d'une ordonnance médicale, à l'exclusion des marchands de produits pharmaceutiques européens et des dépositaires de remèdes officinaux et de drogues simples non toxiques. »

Cette stricte réglementation, destinée à mettre fin à des abus, n'a pu empêcher le « marché noir » toujours florissant d'une drogue dont les vertus et l'effet toxique étaient comme exaltés dans l'esprit des simples, par le fait même de ces mesures.

Les méthodes de suicide annamites sont d'ailleurs fort curieuses (34), et le cas le plus fréquent après le S. de M. est « l'eau de cendres ». Cette méthode barbare est terriblement douloureuse. Un autre procédé consiste à ingérer soit des bambous débités en très fines aiguilles, ou mieux des moustaches de tigre coupées aux ciseaux en menus fragments. Ces méthodes permettent également des empoisonnements criminels. De même, le datura, la strychnine et les cyanures servent à préparer des bouillons mortels. Les poisons sont d'ailleurs vendus par des marchands chinois dont les formules secrètes sont souvent à base de morphique ou de toxiques simples, extraits des plantes ou des animaux. On trouve évidemment aussi les dérivés de l'opium, des alcaloïdes savants et des ptomaïnes préparés par les sorciers.

Dose toxique du S. de M.

Autrefois, le S. de M. fut utilisé *per os*, en capsules ou en potions, à la dose de 0 g. 25 à 1 g. par jour.

Toutefois, il donna lieu à certains accidents; le cas de Baum (7), déjà cité, en est un exemple frappant.

Quelle est la dose qui entraîne d'habitude la mort ?

Les enfants sont beaucoup plus sensibles que les adultes; la dose de toxique absorbée par eux est difficile à connaître avec précision. Toutefois, Lawson et Kaiser ont vu mourir un enfant de 1 an 1/2 avec 4 g. et Mac Cready un enfant de 3 ans avec

7 ml. 5. On peut approximativement estimer à 2 g. par année d'âge la dose toxique mortelle pour les enfants.

Pour les adultes, les auteurs signalent des doses mortelles s'étageant entre 6 et 200 g. Plusieurs facteurs influent : personnels, thérapeutiques, présence ou absence de vomissements, etc... Mais on peut l'apprécier, là encore, aux environs de 30 g. pour un individu normal.

Lebeau et Courtois, dans leur *Traité de Pharmacie chimique,* estiment à 28 g. la dose mortelle pour les adultes et moins de 15 g. pour les enfants.

Pour Chatin et Guinard (36), la dose mortelle expérimentale est de 0 g. 25 pour le chien et 0 g. 47 pour le lapin, par kilogramme de poids du corps.

Pour Kohn-Abrest, les doses mortelles sont :

— Pour le Salicylate de Soude : 2 g. 50 par kilogramme;
— Pour le Salicylate de Méthyle : 0 g. 25 par kilogramme.

Ce dernier serait donc expérimentalement 10 fois plus toxique que le Salicylate de Soude, et pourtant le *Formulaire magistral* et les autres ouvrages similaires le donnent comme « succédané peu toxique du Salicylate de Soude ».

N'y a-t-il pas là, dans notre pharmacopée, une méconnaissance officielle des faits, au sujet de ce poison ?

Les symptômes de l'empoisonnement.

Quatre cas ont été particulièrement bien décrits dans la littérature. Il s'agit des observations suivantes :

— Pierre Mouren, en 1949, à Marseille;
— Duvoir, Pollet et M^lle^ Sainton, en 1934;
— Almsted et Aldrich, en 1928;
— Archambaud et Friedman, en 1926.

D'autre part, les nombreux cas que nous avons pu observer en Indochine, nous ont permis de dresser le tableau suivant. L'intoxication se poursuit en quatre temps :

1° *L'absorption :*

Elle s'effectue toujours *per os* (sauf exceptions rapportées plus haut : voies vaginale et dermique). Elle s'accompagne en général de malaises digestifs légers, et souvent le goût repoussant du S. de M. entraîne des vomissements spontanés qui rejettent une grande partie du poison. Ces nausées peuvent s'accompagner de brûlures sur les muqueuses buccale, œsophagienne et gastrique. Celles-ci sont fort douloureuses mais vont *decrescendo,* et le malade, qui ne souffre plus, voit apparaître la deuxième phase, entrecoupée ou non de vomissements. Ils lui donnent une impression trompeuse de soulagement, car, comme l'a montré Mac Cready, ils sont toujours insuffisants pour éliminer totalement le toxique.

2° *Rémission.*

Cette période est en général longue, de 5 à 6 heures. C'est pendant ces heures que, chez le malade qui échappe à toute thérapeutique, le poison fait son œuvre lente et insidieuse. Il arrive que l'empoisonné mange normalement et vaque à ses occupations habituelles. Souvent, il s'endort paisiblement pour n'être réveillé que bien plus tard par une série d'accidents contre lesquels il est devenu bien difficile d'agir efficacement.

3° *Les accidents.*

Ils sont dramatiques et tardifs. C'est en général à ce moment-là que la famille affolée conduit le malade à l'hôpital. Le diagnostic est facile, car l'haleine dégage fortement l'odeur de S. de M. et sent le parfum aigrelet des acides cétoniques que l'on retrouve dans certains comas diabétiques. La lucidité est complète, si le délire et les convulsions n'ont pas encore apparu. Souvent, le malade a des vomissements blanchâtres, à odeur caractéristique et rarement sanglants. Ces vomissements ne sont pas constants, mais ils donnent une belle réaction violette au perchlorure de fer. Quand ils existent, il y a donc là une méthode simple et

immédiate pour confirmer le diagnostic. Parfois, on note de la diarrhée, mais il est rare que celle-ci soit sanglante.

Les sueurs profuses sont un signe constant, et leur abondance exceptionnelle explique la déshydratation du malade. La langue et la bouche sèches, la soif intense, il demande inlassablement à boire. L'intoxiqué, parcouru de frissons, a un regard mobile et anxieux.

La dyspnée est constante et considérable. Il est fréquent de compter 50 à 100 respirations par minute; et cette dyspnée est d'autant plus intense que le cas est plus grave. Parfois, elle s'entrecoupe de périodes d'apnée assez longues, dramatiques. Le malade tousse parfois et crache avec difficulté. Ces crachats ont l'odeur du S. de M. et donnent la réaction au perchlorure de fer.

Il arrive que l'intoxiqué ait des hallucinations visuelles et auditives. Il répond à un interlocuteur absent ou voit des dragons ou des animaux féroces.

Les mictions sont variables : parfois profuses, parfois rares ou nulles. Si on peut recueillir de l'urine, celle-ci donne la réaction caractéristique au perchlorure de fer.

Le malade est tantôt agité, tantôt prostré, ou encore présente des alternances de prostration et d'agitation.

A l'auscultation, on peut ne déceler aucun signe objectif, ni viscéral, ni cardiaque, ni pulmonaire, ni nerveux. On retrouve le réflexe rotulien. Il arrive que l'on remarque un sifflement bronchique, de l'œdème du poumon et même des signes de broncho-pneumonie.

Un léger, mais constant abaissement de la tension est de règle. Le pouls, par contre, est accéléré; il est fréquent de compter entre 100 et 120 pulsations par minute et même plus. Cette accélération est d'autant plus importante que le cas est plus grave.

La température est légèrement élevée. Elle oscille, selon les cas, entre 37° 5 et 38° 5. Nous ne l'avons jamais vu dépasser ce chiffre.

Le malade présente souvent des crises convulsives épileptiformes, mais en général il sombre dans un état sub-comateux. puis comateux et glisse inexorablement vers la mort.

4° *Terminaison :*

— Soit par la mort, qui succède au coma ou qui se produit parfois à la suite d'une convulsion ou d'une longue apnée. Le corps est en extension, et il peut apparaître des plaques rosées sur l'abdomen;

— Soit par la guérison, qui apparaît petit à petit par la régression des signes : diminution de la dyspnée, du rythme cardiaque, réhydratation tant buccale que générale, cessation des sueurs profuses.

Les séquelles.

La guérison est lente.

Dans les cas normaux, le 5e jour de l'empoisonnement on voit disparaître l'acide salicylique des urines. Le 7e jour, l'asthénie commence à s'amender et le malade reprend des forces.

Le 12e jour, l'acétone, à son tour, disparaît des urines, mais celles-ci peuvent garder des traces d'albumine et même des cylindres granuleux jusqu'au 17e jour.

Les modifications biologiques.

Nous nous bornerons à faire ici une récapitulation simple des examens pratiqués par les différents auteurs, sans parler de ceux que nous avons effectués en Indochine.

Nous envisagerons successivement le sang, les urines, le L.C.R.

1° *Le sang :*

La R.A. est toujours notablement abaissée; elle oscille entre 19 et 40 %.

L'urée. — Aucun résultat n'est mentionné.

La glycémie est normale, mais effectuée seulement après traitement glyco-insulinique.

L'acide salicylique a été recherché par Duvoir. Il a trouvé une réaction au perchlorure de fer légèrement positive sur le sérum.

Le salicylate de méthyle a été recherché par Duvoir. Le sang n'avait pas d'odeur et, après distillation en présence d'acide picrique, le distillat était inodore.

L'alcool méthylique fut recherché sans résultat par Duvoir.

Hémoglobine légèrement abaissée :

Almsted et Aldrich	80 %
Pincus et Handley	83 %
Bowen, Roufa, Clinger	52 %

Numération et formule sanguine. — Abaissement du taux des hématies assez sensible; élévation inconstante du taux des leucocytes avec polynucléose.

2° *Les urines :*

Odeur caractéristique. Dans les cas bénins toutefois (Duvoir), cette odeur peut faire défaut.

Albumine. — Troll et Mac Cready en trouvent des traces.

Sucre. — Certains auteurs le trouvent positif. La liqueur de Fehling est régulièrement réduite par le salicylate.

Acétone. — En général, fortement positive.

Acide salicylique. — Duvoir trouve une réaction positive après une extraction à l'éther acide et adjonction de perchlorure de fer. De même, Marchal, dans le cas cité par Devau. Archambaud et Friedman, puis Bowen, obtiennent une réaction fortement positive au perchlorure de fer.

Alcool méthylique. — Ne fut recherché que par Duvoir, et sans succès.

Acide glycuronique. — Duvoir le dosa au polarimètre et estima son taux normal.

3° *Le L.C.R.:*

Pincus et Handley pensèrent à l'examiner. Ils le prélevèrent 20 minutes après la mort. Il était clair et incolore. Ils comptèrent 14 lymphocytes.

Bowen, Roufa et Clinger y trouvèrent une réaction de Gerhardt positive « à un extrême degré ».

Anatomie pathologique.

Nous envisagerons successivement : le cerveau, les poumons, le cœur, l'estomac, le foie, les reins.

Les autopsies relevées dans la littérature sont assez nombreuses. Les observations les plus intéressantes sont celles de Vleurink (6), Pinckam (12), Legrain et Babonel (17), Wetzel et Nourse (18), Woodby et Nicholls (5), Bauby et Fromond (24), Meyerhoff (25), Duvoir, Pollet et M^lle^ Sainton (28) et, enfin, l'autopsie toute récente du Docteur Bérard, à Marseille, rapportée par Pierre Mouren (37).

Le cerveau est parfois piqueté et les méninges sont congestionnées.

Les poumons sont toujours congestionnés et œdématiés. Des hémorragies s'y développent souvent.

Le cœur peut être soit petit et dur, soit dilaté. D'autres auteurs le trouvent normal et parfois hémorragique.

L'estomac. — La muqueuse est congestionnée. Elle peut présenter des suffusions sanguines, des lésions de gastrite ou des traces de brûlure.

Le foie est toujours congestionné, en général gros et lisse, et présente des lésions de dégénérescence graisseuse.

Les reins sont classiquement l'organe le plus touché. Congestionnés, les tubes contournés dégénérescents, ils présentent un tableau de néphrite aiguë hémorragique.

La thérapeutique classique.

Toute intoxication au S. de M. pose d'abord un problème : un lavage d'estomac est-il souhaitable ? Il est de toute évidence qu'il l'est d'autant plus que l'absorption est plus récente.

En général, les intoxiqués, du fait de la période de rémission, arrivent trop tard à l'hôpital pour espérer un résultat d'une telle thérapeutique. De toute façon, comme l'a montré Mac Cready, un lavage d'estomac, même précoce, est incapable d'éliminer tout le poison. Pour les intoxications déjà anciennes, il faut faire autre chose, et il est nécessaire d'agir vite.

La thérapeutique décrite par Devau (38) est celle qui fut adoptée par presque tous les auteurs. Systématiquement mise en œuvre en Indochine, c'est à elle également qu'a eu recours récemment le Docteur Mouren, à Marseille.

Elle apparaît comme une thérapeutique essentiellement symptomatique, ayant pour unique objet de lutter contre le signe majeur de l'intoxication : l'acidocétose. Elle consiste en une intense alcalinisation bicarbonatée de l'organisme. Le sel est administré par *toutes les voies :* orale, intraveineuse, rectale, et ceci à haute dose.

Naturellement, on accompagne ce traitement de tonicardiaques et de calmants : huile camphrée, caféine, adrénaline, syncortyl, morphine, lavements au chloral, somnifène, etc...

Malheureusement, ce traitement s'avère souvent insuffisant, et le malade n'a guère de chances de survivre si le toxique est déjà passé en quantité suffisante dans la circulation générale.

Il semble que, à la lumière des études modernes sur l'acidocétose, *il y ait mieux à faire.* Mais avant d'aborder « la thérapeutique souhaitable », il faut d'abord essayer de mettre en lumière la thérapeutique la plus adéquate, en s'efforçant de comprendre le mécanisme de l'intoxication.

Le mécanisme de l'intoxication.

Nous abordons maintenant la question la plus complexe et la plus controversée.

De nombreux auteurs ont donné leur avis, mais n'ont, en fait, formulé que des hypothèses.

A) Un premier groupe d'auteurs — Archambaud et Friedman, Devau en particulier — estiment que le S. de M. se décompose dans l'organisme en acide salicylique et en alcool méthylique.

1° L'acide salicylique seul serait toxique, et c'est sa présence qui entraînerait la mort par acidose pure et simple, due soit à sa fonction acide, soit à sa fonction phénolique;

2° Archambaud et Friedman (8), citant le *Traité de toxicologie* de Levin et Bouchet, pensent qu'une partie de l'hémoglobine est inactivée sous forme d'hématine : d'où le parallélisme avec une intoxication oxycarbonée, ce qui expliquerait les deux symptômes constants : polypnée et tachycardie;

3° Pour Odin (80), l'acide salicylique exercerait une action spécifique sur le centre respiratoire bulbaire et provoquerait une chute de la R.A. par polypnée. C'est également l'opinion de Shireff et Pearlman (56), de Barnett (79) et de beaucoup d'auteurs allemands et scandinaves.

Que penser de ces théories ?

Si nous admettons les chiffres de Chatin et Guinard (36), le S. de M. est 10 fois plus toxique que l'acide salicylique, et une prise de 100 g. de ce premier ne libérerait, en supposant qu'il donne intégralement naissance à cet acide, que 76 g. 5 de ce dernier.

Il y a là une constatation qui, à elle seule, oblige à chercher d'autres causes à l'empoisonnement.

B) Un deuxième groupe d'auteurs, parmi lesquels Zur Linden (22), pensent que seul l'alcool méthylique, provenant de l'hydrolyse du S. de M. sanguin, est toxique et suffit à créer l'acidose.

Cette théorie est difficile à admettre. En effet, le S. de M. donne moins de 25 % d'alcool méthylique, en supposant que celui-ci soit totalement libéré et sous cette forme. Or, dans les cas usuels d'empoisonnement mortel (une trentaine de grammes de S. de M.),

c'est à 7 g. d'alcool méthylique qu'il faudrait attribuer la mort...

Marchand (40) estime à 30 ml. la dose mortelle d'alcool méthylique. Toutefois, Strat, Russu et Gasselti (41) reconnaissent qu'il y a une grande différence de sensibilité individuelle à l'alcool méthylique et que l'intoxication aiguë provoque de l'acidose et des troubles de la vue. D'autre part, l'urémie est de règle dans les empoisonnements à l'alcool méthylique. Nous n'avons jamais remarqué un taux d'urée nettement élevé dans les intoxications au S. de M. et, *ayant fait examiner systématiquement le fond de l'œil des intoxiqués, jamais rien d'anormal n'a pu être découvert.* Strat préconise une thérapeutique alcalinisante pour les intoxications à l'alcool méthylique. Mais une méthode moderne de traitement consiste à injecter de l'*alcool éthylique* qui retarde l'oxydation de l'alcool méthylique, oxydation qui provoque l'acidose (Zatman [20] et surtout Agner, Hook et Prat).

Enfin, l'alcool méthylique n'est guère toxique que par prises répétées, par exemple par absorption quotidienne de « choum », mais peu dangereux pour une dose unique même forte.

C) Un autre groupe d'auteurs, dont Dodd, Minot et Arena, et également Barbour et Devenis, ont une opinion plus nuancée et estiment que c'est la présence simultanée dans l'organisme d'alcool méthylique et d'acide salicylique, tous les deux générateurs d'acidocétose, qui est à incriminer.

Ils estiment qu'un accroissement du métabolisme basal est le phénomène fondamental des empoisonnements par le salicylate.

Toutefois, Denis et Means ont démontré expérimentalement que le métabolisme basal n'est pas toujours augmenté lors des injections massives de salicylate.

D) D'autres auteurs, en particulier Shapiro, Redish et Campbell (44), Meyer et Howard (69), ont insisté sur la prolongation du temps de prothrombine qui est, à leurs yeux, un facteur important.

Lathrop (46) estime que les petits vaisseaux sanguins sont les plus lésés, et Lindsay pense que les hémorragies sont dues à un dégât vasculaire général. Les globules rouges franchissent par

diapédèse le mur capillaire devenu perméable; ce phénomène est net dans plusieurs organes et particulièrement dans le cerveau.

Le facteur personnel de résistance au salicylate serait un facteur vasculaire.

Ces dernières théories semblent trouver une confirmation dans les autopsies que nous avons rapportées.

E) Mouren (37), après avoir reconnu que tout fait penser à l'acidose :

— *La clinique :* polypnée, sueurs abondantes, délire, convulsions, coloration rouge de la peau;

— *Les résultats biologiques :* abaissement marqué de la R.A., présence de corps cétoniques dans les urines comme dans l'acidocétose diabétique;

— *Les résultats thérapeutiques :* quelques cas favorables se sont vus nettement améliorés par les alcalins,

essaye d'expliquer le mécanisme de l'apparition de cette acidose.

Dans un premier temps, le S. de M. serait décomposé par l'acide chlorhydrique gastrique en alcool méthylique et acide salicylique. Ce dernier, au contact du suc intestinal alcalin, donnerait du salicylate de soude et serait absorbé ainsi.

Dans le sang, il circulerait sous diverses formes :

— Une partie à l'état de salicylate de soude;

— Une autre adsorbée aux protéines constituant des complexes hémo-protéiques;

— Une autre à l'état de salicylate globulaire;

— Une autre, enfin, à l'état d'acide salicylurique.

Tayeau et Nivet (68), soulignant la lenteur de l'élimination des salicylates, ont montré que l'ion salicyl est « retenu » par les albumines du sérum sanguin et non par les globulines, par un phénomène de simple adsorption.

On connaît donc maintenant le mécanisme de cette fixation lente dans le sang sur les sérum-albumines qui le libèrent ensuite petit

à petit, cette fixation, comme l'a démontré Tayeau, s'effectuant aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*.

C'est le foie qui interviendrait ensuite pour former des dérivés glycurono-conjugués aux dépens du salicylate de soude sanguin. Cette conjugaison, réaction de défense contre un agent toxique, se fait aux dépens du glycocolle et du glycogène hépatique; d'où l'appauvrissement de ce dernier encore accentué d'ailleurs, d'après Herrera Ramos (39), par l'action inhibitrice et diastasique du salicylate de soude qui entrave la fonction glycogénique du foie. Cet appauvrissement en glycogène et en sucre est générateur de cétose par la mauvaise combustion des protides et des lipides qui produit l'acidose, comme au cours d'un coma diabétique.

Une foie apparue, cette acidocétose progresserait rapidement, conduisant le malade au coma terminal s'il n'était pas traité de façon précoce. La dégénérescence graisseuse du foie constatée au cours des autopsies cadrerait bien avec cette hypothèse pathogénique.

D'autre part, Stratt, Russu et Gassetti (41) ont montré que l'ingestion d'alcool méthylique crée de l'acidose. Il y a donc, en sorte, une synergie entre les deux composants du toxique, synergie qui précipite les accidents.

Lutembacher et Galimard (42), étudiant le métabolisme des glucides dans la maladie de Bouillaud, ont montré que le salicylate de soude, injecté, était en grande partie bloqué dans le foie sous forme d'acide salicylurique et de dérivés glycurono-conjugués. L'acide salicylurique est formé à partir du glycocolle, par couplage au groupement NH^2. Or, le glycocolle est un des acides aminés générateur de glycogène, et cette source se tarit au moment où elle serait le plus nécessaire.

La thérapeutique souhaitable.

Si nous admettons comme la plus vraisemblable cette dernière hypothèse sur le mécanisme de l'inactivation du toxique, la question du traitement se présente sous un jour tout différent.

Déjà, Lutembacher et Galimard (42) remarquaient qu'un

malade, traité par des doses considérables d'acide salicylique, ne présente pas d'acétonurie si son régime est riche en sucre.

Il est curieux de constater que les traitements salicylés créent souvent une préférence culinaire pour les hydrates de carbone et qu'un régime composé uniquement de lipides précipite l'apparition et la gravité des troubles acidocétosiques.

Le glucose et le glycocolle jugulent cette acétonurie, car c'est l'acide glycuronique, dérivé directement du glucose ou des réserves de glycogène, qui va en grande partie bloquer le salicylate sous forme de dérivés glycurono-conjugués.

C'est pourquoi *il vaudrait certainement beaucoup mieux substituer au bicarbonate classique, une solution glucosée, et un verre d'eau sucrée à l'eau de Vichy alcalinisée que l'on essaye de faire absorber aux intoxiqués.*

Il est d'ailleurs remarquable de constater qu'une fois, en 1928, l'expérience a été tentée par hasard sur deux cas par Almsted et Aldrich (4) qui ont perfusé une solution de dextrose; il s'agissait de deux enfants, et leur observation porte, pour les deux cas : « Guérison spectaculaire. » Il est vraiment dommage que ces cas soient tombés dans l'oubli aussi longtemps.

Dès que nous avons eu connaissance, en Indochine, de cette thérapeutique, nous avons tenté de l'appliquer et elle donna pleine satisfaction.

Toutefois, le glycocolle n'a, croyons-nous, jamais été utilisé dans ce cas. Il y aurait, là, un champ d'expériences peut-être très profitable.

Pour le cas d'insuffisance pancréatique du sujet, et pour hâter la glycolyse, il serait avantageux, peut-être, d'accompagner le traitement par une ou deux injections d'insuline. La dose de 10 à 20 unités *pro die* est conseillée par Herrera Ramos.

Rien n'interdit d'ailleurs de conjuguer *l'action* du sérum bicarbonaté et du sérum sucré en introduisant, par exemple, l'un par voie intraveineuse, l'autre par un goutte-à-goutte rectal. C'est cette double thérapeutique que nous avons utilisée.

D'autre part, Meyer et Howard (69) soulignent que l'acide salicylique est un dérivé de dégradation du dicoumarol, agent

hypoprothrombinémique. On constate de l'hypothrombinémie et de l'hypocoagulation chez les malades traités à l'aspirine ou au salicylate de soude. Le syndrome hémorragique, constant chez les empoisonnés au S. de M. et mis en lumière par les autopsies, est vraisemblablement dû à cette action. Un traitement par la vitamine K, chez les malades soignés au salicylate de soude, empêche l'apparition de cette hypocoagulation du sang.

Monceaux (70) indique, tout récemment, les différents traitements destinés à éviter les accidents de la médication salicylique.

Il conseille, à côté du bicarbonate destiné à pallier à l'acidocétose, le glucose ou, mieux, un ensemble glyco-insulinique (pour éviter la perte du glycogène hépatique). Il associe la vitamine K pour éviter le phénomène d'érythrodiapédèse qui conduit à des hémorragies viscérales, cutanées et muqueuses.

C'est pourquoi on pourrait associer 10 à 20 mg. de vitamine K à tout traitement d'un empoisonnement par le S. de M.

Ce traitement ainsi conçu peut être schématisé de la façon suivante :

S. de M. →	Acidocétose	Alcalinisation énergique par du bicarbonate intraveineux et en goutte-à-goutte rectal.
	Appauvrissement du glycogène hépatique	Traitement glyco-insulinique.
	Appauvrissement du glycocolle	Absorption de glycocolle.
	Syndrome hémorragique diffus	10 à 20 mg. de vitamine K.

NOS OBSERVATIONS EN EXTRÊME-ORIENT

Nous rapportons ci-dessous un certain nombre d'intoxications par le Salicylate de Méthyle que nous avons été à même d'observer personnellement dans les Hôpitaux : Régional, Lalung-Bonnaire, Drouet et Grall, de l'agglomération Saïgon-Cholon.

De toutes celles observées, nous n'en donnerons ici que 18, les plus complètes. Il est difficile, en effet, dans ce pays, en raison des circonstances et de la mentalité de l'indigène, de recueillir des faits précis tant sur le mode d'intoxication que sur la suite de la maladie (évasion fréquente des malades).

Les résultats analytiques que nous mentionnons proviennent des laboratoires que nous dirigions. Un certain nombre, toutefois, nous ont été obligeamment communiqués par l'Institut Pasteur de Saïgon.

OBSERVATION I.

M^me^ Neo Thi Ngoc.

Cette malade, âgée de 28 ans, avait absorbé 40 ml. de S. de M. à 17 heures, la veille de son hospitalisation à l'Hôpital Grall. Elle avait dîné normalement après sa tentative de suicide et n'avait pas vomi.

Le matin, elle eut quelques convulsions violentes et sombra rapidement dans un état semi-comateux. Elle fut conduite à Grall à ce moment-là par sa famille affolée.

Déshydratation et soif considérables. Respiration rapide (80 par min.). Pouls petit et précipité (120 par min.). Haleine fortement salicylée. Sueurs profuses. Température à 38° 2.

Urines :

Odeur nette de S. de M.

Albumine : traces.
Réduction de la liqueur de Fehling.
*p*H : 7,3.
Acétone : très forte présence.
Perchlorure de fer : réaction intense.

Sang :

Réaction très positive au perchlorure de fer dans le sérum.

Traitement bicarbonaté intense par voie intraveineuse et orale.

La malade sombra petit à petit dans le coma et mourut le lendemain matin à 8 h. 55, soit environ 40 heures après l'absorption du toxique.

OBSERVATION II.

M^lle^ Nguyen Van Cong.

Arrivée à l'Hôpital Grall le matin, cette jeune fille de 17 ans avait absorbé, la veille, vers 18 heures, un liniment contenant 30 ml. de S. de M.

Prise rapidement de nausées et de vomissements, mais désirant tenir caché son geste de désespoir, elle dîne normalement.

Arrive prostrée et déshydratée. Température : 38° 5. Respirations : 40 par min. Pouls à 116. Couverte de sueurs profuses. Haleine salicylée.

Urines :

Albumine : 8 cg.
Réduction de la liqueur de Fehling.
Acétone : présence importante.
*p*H : 7,2.
Cylindres granuleux.

Sang :

Formule et numération :

Hématies	3.890.000
Leucocytes	11.000
Poly. neutro.	82 %
Lympho.	14 %
Moyens mono.	3 %
Grands mono.	1 %

Réserve alcaline : 46.

Après son arrivée, la malade, dont le regard était mobile et dramatique, eut une série d'hallucinations, puis sombra dans un état sub-comateux.

Dans les premières heures, elle avait été traitée au sérum bicarbonaté. Elle le fut ensuite, sur nos conseils, au sérum glucosé. Petit à petit, les symptômes s'amendèrent et en particulier les sueurs profuses disparurent.

Négativation de la réaction au perchlorure de fer le 5e jour, mais présence persistante d'albumine et d'acétone dans l'urine.

Quitte l'Hôpital le 7e jour, état encore faible.

Un dernier examen révèle encore la présence de 4 cg. d'albumine dans les urines, ainsi que de l'acétone et des cylindres granuleux.

OBSERVATION III.

Mlle Nguyen Thi Lieu.

Jeune fille de 18 ans, entrée le 11 octobre 1950 à l'Hôpital régional. Elle avait absorbé, depuis longtemps déjà, 20 ml. de S. de M., dans un but de suicide.

Sa respiration était rapide, sa température à 37° 2, son pouls à 90, sa soif intense.

Urines :

Légère odeur de S. de M.
Albumine : 20 cg.
Acétone : présence.
Réduction de la liqueur de Fehling.
*p*H : 7.

On lui fit boire de l'eau bicarbonatée à volonté et un traitement intensif à l'alcathion fut institué par voie intraveineuse.

La malade guérit, mais une asthénie notable persista quelques jours.

OBSERVATION IV.

Mlle Pham Thi Sang.

Jeune fille de 23 ans, hospitalisée le même jour à l'Hôpital régional, pour avoir absorbé 20 ml. de liniment Sloan (3 % de S. de M.).

Bon état général. Brûlures gastriques et nausées.

Urines :

Aucune odeur.
Albumine : absence.
Acétone : absence.
*p*H : 6,2.

Perchlorure de fer : réaction légèrement positive qui disparut le lendemain.

La malade quitta l'Hôpital, guérie.

OBSERVATION V.

M^me^ Vo Thi Phat.

Vietnamienne de 34 ans, hospitalisée le 26 septembre 1950 à l'Hôpital Drouet, pour absorption de 20 ml. de S. de M.

Fatiguée, légèrement cyanosée et n'ayant pas vomi, la malade avait une température à 37° 9, un pouls à 110, une dyspnée notable et une soif intense.

Urines :

Légère odeur de S. de M.
Albumine : 15 cg.
Urobiline, pigments et sels biliaires : normaux.
Acétone : absence.
Réaction au perchlorure de fer : positive.
Liqueur de Fehling : réduite.

Sang :

Urée : 25 cg.
Bilirubine : 20 mg.
Protides totaux : 98 g. 6.
Sérum albumine : 59 g. 10.
Sérum globuline : 39 g. 50.
Rapport S./G. = 1,5.
Salicylémie (méthode de Galimard) : 876 mg.

Un nouvel examen de sang pratiqué 4 jours plus tard montra une salicylémie négativée.

La malade, traitée par les alcalins, récupéra ses forces en une semaine.

OBSERVATION VI.

M^me^ Duong Thi Ngo.

Malade de 32 ans, hospitalisée le 30 octobre 1950 à l'Hôpital Drouet. Il fut impossible de savoir la dose de S. de M. qu'elle avait absorbée, mais celle-ci semblait être très faible.

L'état général était peu altéré, la respiration rapide et superficielle, le regard angoissé à l'idée du « poison mortel » absorbé pourtant dans un but de suicide.

Salicylurie : 2 g. 110.

Salicylémie : 0 g. 280.

R.A.: 44.

Cette malade fut ensuite perdue de vue à la suite d'une évasion.

OBSERVATION VII.

M. Pham Van Tham.

Hospitalisé le 6 octobre 1950 à l'Hôpital Drouet, après absorption d'une quantité « assez importante » de S. de M. La famille prétendit que la drogue avait été achetée à un marchand ambulant spécialisé dans ce commerce et qu'il fut impossible de retrouver.

Malade prostré, sueurs profuses, déshydratation.

Installation du traitement au sérum bicarbonaté.

Salicylémie	0 g. 32
Protides totaux	89 g. 7
Sérum albumine	32 g. 70
Sérum globuline	57 g.
Rapport S./G.	0,6
Urée	0 g. 35
Bilirubine	20 mg.

Le lendemain, la salicylémie est tombée à 0 g. 255; les urines montraient des traces d'albumine, un léger excès d'urobiline et réduisaient la liqueur de Fehling.

Salicylurie : 2 g.

Six jours plus tard, un examen de sang et d'urine donnait une réaction négative au perchlorure de fer.

Ce malade guérit et il ne persista qu'une asthénie qui disparut peu à peu.

OBSERVATION VIII.

Mme Huynh Thi Vang.

Malade âgée de 32 ans, hospitalisé le 25 septembre 1950 à l'Hôpital Drouet, après avoir absorbé une quantité impossible à déterminer de S. de M.

Urines :

Albumine : 0 g. 13.
Urobiline : normale.
Réduction de la liqueur de Fehling.
Acétone : positive.
Réaction au perchlorure de fer : positive.

Sang :

Salicylémie	0 g. 700
Protides totaux	85 g. 65
Sérum albumine	56 g. 40
Sérum globuline	29 g. 25

Rapport S./G. = 1,9.

Le taux d'urée, très fort, nous surprit : 0. 76. Cette malade était soi-disant sujette à des crises d'urémie tout à fait indépendantes de l'empoisonnement en cause.

Bilirubinémie : 10 mg.

La malade fut traitée au sérum bicarbonaté; mais ramenée chez elle par ses proches, elle mourut des suites de son intoxication.

OBSERVATION IX.

Mme Vo Thi Tha.

Hospitalisée le 4 janvier 1951 à l'Hôpital régional.

Cette malade, âgée de 27 ans, avait absorbé un liniment contenant du S. de M. Un prélèvement de sang fut effectué, ainsi qu'un lavage d'estomac.

Salicylémie	0 g. 290
Protides totaux	82 g. 60
Sérum albumine	59 g. 70
Sérum globuline	22 g. 90

Rapport S./G. = 2,6.

Urée	0 g. 33
Bilirubine : normale.	
Lipides totaux	1 g. 90
Cholestérol total	1 g. 20

Il fut impossible de se procurer des urines, et la malade disparut.

OBSERVATION X.

M. Nguyen Thin.

Vietnamien, âgé de 24 ans. Hospitalisé le 8 décembre 1950 à l'Hôpital régional, après avoir absorbé un liniment contenant du S. de M.

L'empoisonnement remontait à l'avant-veille. Un lavage d'estomac fut effectué, et la recherche du salicylate s'avéra négative dans les eaux de lavage. Le malade présentait une légère dyspnée, avait une soif intense; la température était de 37° 5.

Un traitement bicarbonaté *per os* et par voie intraveineuse fut immédiatement appliqué.

Salicylémie	0 g. 265
Cholestérol total	1 g. 92
Urée	0 g. 38

Le malade put quitter l'Hôpital quelques jours plus tard, n'éprouvant plus qu'une faiblesse générale.

OBSERVATION XI

M. Do Thanh Long.

Hospitalisé le 30 octobre 1950 à l'Hôpital régional après absorption d'environ 30 ml. de S. de M. Il n'avait pas vomi et ne se présenta que tardivement.

La dyspnée était intense, l'état comateux, le pouls à 110.

Malgré une thérapeutique immédiate au sérum bicarbonaté, par voie intraveineuse et rectale, il mourut en quelques heures, sans avoir uriné. Le sang fut prélevé et les examens suivants furent effectués :

Salicylémie	0 g. 30
Urée	0 g. 42
Cholestérol total	1 g. 36
Protides totaux	80 g. 65
Sérine	63 g. 7
Globuline	16 g. 95

Rapport S./G. = 3,7.

OBSERVATION XII.

M[lle] Nguyen Lich Su.

Agée de 21 ans, la malade fut conduite le 28 novembre 1950 à l'Hôpital régional. Elle avait absorbé une quantité inconnue de S. de M. dans un but de suicide.

Urines :

Réaction au perchlorure de fer : intense.
Albumine : 8 cg.
Acétone : franchement positive.

Sang :

Urée	0 g. 33
Cholestérol	1 g. 57

La malade mourut dans la nuit.

OBSERVATION XIII.

M[me] Tran Thi Ha.

Agée de 24 ans, elle fut conduite le 28 octobre 1950 à l'Hôpital régional, pour avoir bu « un verre » de S. de M. dans un but de suicide.

Odeur salicylée de l'haleine, rapidité de la respiration et du pouls, sueurs profuses, état sub-comateux, tel était le tableau clinique à son arrivée.

Salicylémie	0 g. 750
Cholestérol total	2 g. 14
Bilirubine	0 g. 250
Protides totaux	92 g. 30
Sérum albumine	65 g. 30
Sérum globuline	27 g.

Rapport S./G. = 2,4.

Nous ignorons la suite de cette intoxication; mais un échantillon d'urine examiné donnait une réaction intense au perchlorure de fer, des traces d'albumine, de l'acétone, réduisait la liqueur de Fehling et contenait des cylindres granuleux.

OBSERVATION XIV.

Mme Dong Thi Le.

Malade de 25 ans, conduite le 18 octobre 1950 à l'Hôpital régional. Elle avait absorbé un flacon de 30 ml. de S. de M. acheté, aux dires de la famille, à un marchand ambulant spécialisé dans ce trafic.

Dyspnée et soif intenses, accompagnées par moment de crises convulsives et de délire.

Urines :

Odeur salicylée nette.
Réaction intense au perchlorure de fer.
Albumine : 0 g. 30.
Acétone : présence.

Sang :

Salicylémie	0 g. 30
Cholestérol total	1 g. 30
Urée	0 g. 30
Protides totaux	85 g.
Sérum albumine	58 g. 20
Sérum globuline	26 g. 80

Rapport S./G. = 2,1.

Cette malade mourut dans la nuit, à la suite de crises convulsives de plus en plus violentes, que suivit un état comateux.

OBSERVATION XV.

Mme Anynh Thi Vang.

Hospitalisée le 29 septembre 1950 à l'Hôpital Drouet, cette malade avait absorbé une gorgée de liniment contenant une dose très faible de S. de M. On notait seulement une légère dyspnée, mais la famille, affolée à la pensée du « poison », la conduisit à l'Hôpital.

Urines donnant une légère réaction au perchlorure de fer qui disparut le lendemain; elles ne contenaient ni albumine, ni acétone.

Salicylémie : négative.

Urée : 0 g. 30.

Cette malade guérit très rapidement et réintégra ses foyers.

OBSERVATION XVI.

M. Kum Kim Hue.

Agé de 28 ans, hospitalisé le 29 septembre 1950 à l'Hôpital régional, il avait absorbé une « forte dose » du toxique.

Le tableau clinique était habituel : prostration, entrecoupée de convulsions, sueurs profuses, soif intense.

Il fut traité au sérum bicarbonaté par toutes les voies.

Salicylémie	0 g. 57
Urée	0 g. 38
Cholestérol	1 g. 80
Protides totaux	86 g.
Sérum albumine	48 g.
Sérum globuline	38 g.

Rapport S./G. = 1,2.

Il fut ramené chez lui, par sa famille, le lendemain matin, de bonne heure, avant la visite.

Nous ignorons donc son sort.

OBSERVATION XVII.

M^me^ L...

Boyesse de 31 ans, hospitalisée le 23 mars 1950 à l'Hôpital régional. Elle avait absorbé un flacon de S. de M. dans un but abortif. L'avortement eut effectivement lieu.

La malade, prostrée, présentait une dyspnée intense. Pouls à 120. Sueurs profuses. Déshydratation considérable. L'haleine avait l'odeur aigrelette des acidocétoses, se superposant à celle du S. de M.

Urines :

Réaction au perchlorure de fer intense.

Albumine : 0 g. 60.

Acétone : présence.
Réduction de la liqueur de Fehling.

La mort survint brusquement avant qu'une prise de sang puisse être effectuée.

OBSERVATION XVIII.

M. Nguyen Van Du.
Hospitalisé le 29 septembre 1950 à l'Hôpital régional, ce malade, âgé de 31 ans, avait absorbé une quantité inconnue d'un liniment au S. de M.
Dyspnée, sueurs profuses, soif intense, vives brûlures gastriques.

Urines :

Réaction au perchlorure de fer : fortement positive.
Albumine : traces.
Acétone : présence.

Sang :

Salicylémie	0 g. 358
Cholestérol total	1 g. 76
Protides totaux	86 g. 50
Sérum albumine	50 g.
Sérum globuline	36 g. 50

Rapport S./G. = 1,3.

Son état s'améliorant, après un traitement énergique à l'alcathion par voie intraveineuse et au sérum bicarbonaté par voie rectale, le malade fut ramené chez lui le lendemain par sa famille.

Cette liste pourrait être allongée indéfiniment, car cette épidémie de suicides sévit constamment dans cette région.
Que pouvons-nous dégager de ces observations ?

1° *Symptômes :*

Le tableau clinique que nous avons dressé peut se schématiser comme suit : après une période de nausées et parfois de vomissements, s'installe une deuxième période de rémission, pendant plusieurs heures. C'est alors qu'apparaît une soif intense avec

sueurs profuses, suivies d'un état de déshydratation marqué; l'haleine présente une odeur salicylée où se mélange parfois celle de l'acidocétose; la température monte légèrement à 38°, 38° 5; la respiration et le pouls s'accélèrent considérablement.

Si la dose absorbée est faible, ces symptômes régressent lentement et le malade tend vers la guérison totale après une période d'asthénie marquée qui dure pendant plusieurs jours. Si, au contraire, la dose est importante, le malade sombre dans un état comateux que peuvent troubler des crises convulsives épileptiformes, avec parfois hallucinations; cet état comateux s'appesantit jusqu'à la mort.

2° *Biologie :*

L'élimination du toxique se fait en nature, ainsi que le prouve l'odeur salicylée très accusée. Elle se fait également sous forme de salicylate, aisément décelable au perchlorure de fer et réduisant la liqueur de Fehling. Une forte proportion de S. de M. est donc décomposée dans l'organisme.

Le rein est touché; la présence constante d'albumine et la fréquence de cylindres le prouvent.

La neutralité ou l'alcalinité du *p*H ne peut être ici interprétée, car, dès leur arrivée, tous les malades étaient traités au sérum bicarbonaté pour lutter contre l'importante acidocétose prouvée par l'acétonurie importante, massive et prolongée, ainsi que par l'écroulement de la R.A.

Nous n'avons jamais observé, même par la suite, d'urobilinurie ou la présence de sels pigmentaires biliaires. Seule, quelquefois, la bilirubinémie est légèrement augmentée.

La numération sanguine donne toujours des résultats faibles et la polynucléose est constante.

Le taux du cholestérol total est, soit normal, soit légèrement accru; il en est de même pour le rapport S./G.

La salicylémie est constante et plus ou moins marquée.

Le taux de l'urée sanguine est presque toujours normal.

Tel est le tableau clinique et biologique essentiel que nous pouvons déduire de nos observations personnelles.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Avant d'aborder notre protocole d'expérimentation sur l'animal, nous allons indiquer brièvement les méthodes de dosage que nous avons utilisées. Nous insisterons plus particulièrement sur celles que nous avons personnellement mises au point pour le S. de M.

I. — Dosage de la salicylémie.

Les méthodes sont nombreuses. Tayeau et Nivet (71) ont effectué une mise au point complète de la question. Ces auteurs ont confronté les diverses méthodes pondérales, iodométriques, fluorométriques et colorimétriques, et ont montré que la technique de choix est celle de Brodie, Udenfried et Coburn (73), qu'ils ont d'ailleurs nettement améliorée.

Nous ne reviendrons pas, en conséquence, sur cette question remarquablement exposée et discutée. Nous avons employé en expérimentation cette dernière technique, alors que celle de Galimard (72) avait été utilisée auparavant par nous, en Indochine. Nous rappellerons très succinctement ces deux dernières.

A) Méthode de Galimard.

A 10 ml. d'alcool à 95° placés dans un tube à centrifuger, ajouter 1 ml. de sérum. Porter 5 min. au bain-marie bouillant, refroidir, ajouter approximativement la quantité d'alcool évaporé et centrifuger à grande vitesse. Laver le précipité à l'alcool à 95°.

Evaporer à sec dans une capsule de porcelaine au bain-marie et reprendre par 10 ml. d'eau distillée. On obtient ainsi un liquide trouble tenant en dissolution l'ion salicylique et en suspension une fraction des lipides sériques. Laisser reposer 24 heures et filtrer. On obtient ainsi un liquide opalescent que l'on porte dans une cuve de l'électrophotomètre de Meunier réglé sur l'écran vert. En tenant compte de la coloration de base toujours importante, on effectue une réaction colorée au perchlorure de fer.

Cette méthode a l'inconvénient de ne pas donner une précision très grande, surtout pour les sérums pauvres en salicylate, et les pertes au cours des manipulations délicates de lavage, d'évaporation et de filtration, sont élevées.

B) Méthode de Brodie, Udenfried et Coburn, modifiée par Tayeau et Nivet (74).

Dans un flacon de 60 ml., placer 2 ml. de plasma (ou bien, si le sang est riche en salicylate, 1 ml. de plasma et 1 ml. d'eau physiologique). Ajouter très lentement, pour éviter la formation de grumeaux, 0 ml. 5 d'une solution d'acide chlorhydrique 6 N.

Mélanger et laisser reposer 30 min.

Ajouter 30 ml. de tétrachlorure de carbone purifié. Agiter *à la main* exactement 10 min. et transvaser le mélange dans un tube à centrifuger de 35 ml. environ.

Centrifuger modérément pendant 5 min., puis éliminer la couche aqueuse supérieure et le « gâteau » qui a pu se former à l'interface.

Prélever 20 ml. de la phase inférieure que l'on place dans un flacon sec bouchant à l'émeri. Ajouter 10 ml. d'eau distillée et 0 ml. 25 de réactif ferrique (solution de nitrate ferrique à 1 % dans l'acide nitrique 0,07 N).

Agiter 5 min. La phase aqueuse présente une coloration violette dont on détermine l'intensité au photocolorimètre réglé sur écran vert.

II. — Dosage du salicylate de méthyle dans le sang.

Il n'existait, à notre connaissance, aucune méthode permettant ce dosage aux doses biologiques rencontrées. Nous avons donc été amené à mettre au point une technique personnelle.

Technique A :

Principe. — Nous avons d'abord remarqué qu'un sang total, un plasma ou un sérum, contenant à la fois l'ion salicylique et du S. de M., traités par entraînement à la vapeur d'eau, ne laissent passer dans le distillat que le S. de M. seul.

Le S. de M. de ce distillat est alors saponifié au bain-marie bouillant par de la lessive de soude; puis, après neutralisation, on pratique directement une réaction colorimétrique au nitrate ferrique.

On mesure l'intensité de la réaction à l'électrophotomètre.

Le résultat, exprimé en salicylate de soude, multiplié par 152/160, soit 19/20, donne la quantité de S. de M. de la prise d'essai.

Mode opératoire. — La prise d'essai de un ou plusieurs ml. (le maximum possible) est traitée par entraînement à la vapeur d'eau. Recueillir les 50 premiers ml. qui contiennent 90 % du S. de M. et leur ajouter 3 ml. de lessive de soude.

Porter 5 min. au bain-marie bouillant; laisser le liquide tiédir, puis neutraliser très exactement à l'acide chlorhydrique en présence d'une goutte de phénol phtaléine. On mesure le volume total. On effectue la réaction colorée au nitrate ferrique, et on lit à l'électrophotomètre la concentration en salicylate de soude par ml. Le résultat, transformé en S. de M., et multiplié par le volume total, correspond à la richesse de la prise d'essai.

Observations et critiques. — Il faut tenir compte de la perte de 10 % à l'entraînement, et corriger les résultats en

conséquence, ainsi qu'il ressort du tableau suivant, déterminé expérimentalement :

Départ de 1.000 mcg. de S. de M.

Liquide d'entraînement en ml.:	S. de M.
0 à 10	580 mcg.
10 à 20	170 mcg.
20 à 30	70 mcg.
30 à 40	50 mcg.
40 à 50	30 mcg.
	900 mcg.

Cette méthode a l'inconvénient de nécessiter une prise d'essai très riche en S. de M. En effet, la lecture à l'électrophotomètre ne permet guère de doser des teneurs inférieures à 2 mcg. au ml., c'est-à-dire que notre distillat ou la prise d'essai doivent posséder au moins 100 mcg. de S. de M. Si nous sommes partis de 2 ml. de sérum, nous ne pourrons doser, dans ces circonstances opératoires, au minimum, que des teneurs de 50 mcg. au ml. L'importance du volume aqueux corollaire de l'entraînement à la vapeur minimise la sensibilité de la méthode.

Technique B :

Principe. — La réaction de Brodie, appliquée à un mélange d'ion salicylique et de S. de M., ne permet que le dosage du premier. Après avoir effectué directement la réaction de Tayeau et Nivet sur le sérum, on l'effectue à nouveau sur un volume égal du même échantillon préalablement hydrolysé par la soude et ramené à la neutralité.

Mode opératoire. — *a*) Effectuer la méthode de Brodie sur 1 ml. de plasma dilué avec 1 ml. d'eau physiologique. Soit *n* la salicylémie;

b) Traiter 1 ml. du même plasma au bain-marie bouillant en présence de 5 à 6 gouttes de lessive de soude pendant 3 min. Ajouter une goutte de phénol phtaléine et neutraliser exactement

avec l'acide chlorhydrique d'abord pur, puis dilué. On obtient un volume très voisin de 2 ml. Effectuer alors la réaction de Brodie-Nivet. La valeur N trouvée représente la teneur totale, en salicylate + S. de M., du plasma, exprimée en acide salicylique.

N — *n* donne, en acide salicylique, la teneur de notre plasma en S. de M. Cette différence, multipliée par 152/138 et par 1.000, donne le titre en S. de M. d'un litre de plasma .

Observations. — Cette méthode est beaucoup plus sensible que la précédente. Sa sensibilité est celle du Brodie-Tayeau-Nivet. On évite la dilution considérable nécessitée par l'entraînement à la vapeur d'eau.

III. — Dosage du salicylate de méthyle dans les urines.

1° *Méthodes classiques.*

A) *Méthode de R. Eckert* (81) :

Elle consiste à traiter l'urine par un excès connu de KOH aqueuse ou alcoolique au bain-marie bouillant, puis à doser alcalimétriquement la fraction alcaline n'ayant pas réagi.

Cette méthode ne donne des résultats convenables que pour des titres très élevés en S. de M.; elle s'avère inutilisable en biologie.

B) *Méthode de Hanzlick et Wetzel* (75) :

Elle comprend les temps suivants :

a) Elimination de l'urine, par distillation directe, du S. de M. Hydrolyse alcaline de ce composé dans le distillat. Acidification du liquide d'hydrolyse par l'acide phosphorique et entraînement par la vapeur d'eau de l'acide salicylique libéré. Dosage, dans ce nouveau distillat, de l'acide salicylique, « par le mode opératoire usuel »;

b) Salicylate de soude : le résidu de l'urine soumise primiti-

vement à la distillation est acidifié à l'acide phosphorique, puis distillé à nouveau. L'acide salicylique est dosé comme précédemment dans le distillat.

Cette méthode, datant de 1919, ne nous a donné que des résultats décevants, car *les entraînements ne sont pas totaux,* et nous avons été conduit à mettre au point des méthodes personnelles.

2° *Méthodes personnelles.*

Technique A :

Principe. — On effectue, à partir de l'urine fraîche, un entraînement du S. de M. à la vapeur d'eau. Après hydrolyse à la soude et neutralisation de ce distillat, on dose le salicylate par la réaction photométrique au nitrate ferrique.

Mode opératoire. — En partant d'une prise d'essai de 10 ml. d'urine, par exemple, on extrait 90 % du S. de M. dans les 50 premiers ml. du distillat.

Ce dernier est alors traité au bain-marie bouillant par 3 ml. de lessive de soude, puis neutralisé par l'acide chlorhydrique pur en présence de phénol phtaléine. Il est important d'effectuer très exactement cette neutralisation, car un excès d'acide inhibe ou atténue la réaction au nitrate ferrique. Le titre en S. de M. est obtenu par mesure à l'électrophotomètre de l'intensité de la coloration, comparativement à une courbe préalablement établie dans les mêmes conditions opératoires.

Cette méthode nous a donné d'excellents résultats, car la prise d'essai peut être, ici, bien plus importante que dans le sang. Elle a également l'avantage de permettre un dosage de l'ion salicylique restant après traitement.

Cette dernière opération est toutefois délicate, car les sels divers en solution perturbent la réaction ferrique.

Technique B :

Cette méthode, bien plus fidèle, est fondée sur le même principe que celle que nous avons mise au point pour le sang.

Traiter 1 ml. d'urine + 1 ml. d'eau distillée par la méthode de Brodie-Tayeau. Soit *n* la teneur de l'urine en ion salicylique libre (le S. de M. n'est pas titré dans ces circonstances opératoires).

Renouveler l'opération en partant d'un même volume de 1 ml. d'urine auquel on ajoute 5 gouttes de lessive de soude. Porter 5 min. au bain-marie bouillant, neutraliser exactement par l'acide chlorhydrique en présence de phénol phtaléine, et poursuivre le dosage normalement.

Le chiffre N obtenu représente la somme : ion salicylique libre + salicyl du S. de M. hydrolysé.

N — *n* multiplié par 152/138 nous donne la teneur de l'urine en S. de M. pour 1 ml.

Cette méthode, longue, est toutefois sensible et précise et nous a donné toute satisfaction.

IV. — Dosage de l'ion salicylique urinaire.

A) Méthode de Galimard :

Utilisée par nous en Indochine.

A 1 ml. d'urine, ajouter environ 20 ml. d'eau et 2 ml. d'acide chlorhydrique. Epuiser le liquide refroidi par 100 ml. d'éther dans une ampoule à décantation. Evaporer l'éther en prenant des précautions en fin d'opération pour ne pas sublimer l'acide salicylique résiduel. Reprendre par 100 ml. d'eau. Filtrer et lire à l'électrophotomètre après addition de perchlorure de fer.

Cette méthode, longue et délicate, entraîne également une partie du S. de M. C'est pourquoi, dans le cas précis envisagé, elle ne peut nous donner qu'un ordre de grandeur.

B) Nous avons appliqué purement et simplement la méthode de Brodie modifiée par Tayeau et Nivet, précédemment décrite pour le sang.

V. — Dosage dans les organes.

Le sujet n'avait, à notre connaissance, jamais été abordé. Nous proposons la technique suivante que nous avons mise au point et qui nous a donné de bons résultats.

Elle comprend les temps suivants :

1° *Extraction alcoolique.*

5 g. d'organe sont pulpés au mortier, en s'aidant de sable, puis placés dans un Erlen-Meyer avec 20 ml. d'alcool à 95°. Ce solvant dissout l'acide salicylique et le S. de M.

Le récipient, hermétiquement bouché, est alors placé dans une étuve à 37° pendant 48 heures. On agite de temps en temps.

On centrifuge. L'alcool surnageant, plus ou moins louche, servira au dosage.

On lave le culot avec quelques ml. d'alcool. Celui-ci servira à compléter la solution alcoolique primitive à un volume en rapport simple avec le poids de l'échantillon d'organe (25 ml. par exemple).

2° *Dosage de l'ion salicylique.*

1 ml. de la solution extractive alcoolique précédente est dilué avec de l'eau distillée.

Sur 1 ml. de cette dilution additionné de 1 ml. d'eau distillée, on pratique la réaction de Brodie-Tayeau. Il suffit de tenir compte des dilutions (1/50) pour les calculs.

Il y a intérêt à effectuer la première dilution aqueuse de la solution extractive aussi importante que possible, tant pour la sensibilité de la lecture que pour éviter que les produits hypotensifs contenus dans certains organes (foie, cerveau, etc...) ne rendent difficile la séparation de la couche aqueuse lors de la centrifugation.

3° *Dosage du Salicylate de Méthyle.*

On pratique sur le même volume de dilution aqueuse ou sur une dilution plus ou moins grande, et fonction de la sensibilité de la teinte finale, la réaction de Brodie-Tayeau après hydrolyse alcaline. Les conditions opératoires ont été antérieurement décrites pour le sérum sanguin.

EXPÉRIMENTATION SUR LE LAPIN

Les essais déja effectués sur l'animal.

Les premières recherches sur les propriétés pharmacodynamiques du S. de M. furent effectuées en 1900 par Chatin et Guinard (36). Ils apprécièrent à 0 g. 25 pour le chien et 0 g. 47 pour le lapin la dose toxique mortelle expérimentale sans signaler le mode d'administration. Ils notent de la dyspnée, des convulsions et l'arrêt respiratoire entraînant la mort.

En 1903, Mac Nerthney (13) obtient la mort d'un chien par arrêt respiratoire, et Wood et Hare (76) provoquent chez le même animal des convulsions, une respiration rapide et profonde et enfin la mort.

En 1919, Hanzlik et Wetzel (75) suivent l'excrétion de salicyl après l'administration de S. de M. à l'animal. Ils utilisent des chiens et un chat. Ils concluent que l'excrétion de S. de M. est très inférieure à celle du salicylate de soude; le S. de M., à cause de sa grande solubilité dans les lipides, est probablement retenu dans l'organisme, ce qui lui confère une grande toxicité. Ils retrouvent, d'autre part, le produit en nature dans l'urine, en quantité considérable s'il a été administré par voie intraveineuse et très faible s'il a été administré *per os*.

En 1932, Habron, Bénard et Merklen (78) obtiennent, chez un malade traité par des doses massives de salicylate de soude, une acidose salicylée grave : la R.A. étant abaissée à 24,8, le sang contenant 0 g. 30 de salicylate par litre de sérum et les urines étant tombées à un *p*H de 4,5 malgré un traitement bicarbonaté. Ils essayent de reproduire expérimentalement cette intoxication chez le chien. Leurs tentatives s'avèrent infructueuses. Malgré l'administration de doses mortelles de salicylate de soude à cet

animal, la R.A. reste stable, en dépit d'une intense dyspnée. Ils insistent sur le facteur personnel si important dans ce genre d'intoxication.

Enfin, en 1945, Rapoport et Guest (77) étudient l'effet du S. de M. sur la structure électrolytique du plasma sanguin de singe et de chien et essayent les hypnotiques et le bicarbonate de soude à titre curatif.

Nos expériences personnelles.

Elles portent sur des lapins. Nous allons d'abord donner le protocole expérimental suivi.

LAPIN I :

Animal de 2 kilogrammes.
Urines normales.
Cholestérol sanguin directement extractible par l'éther : traces.
Cholestérol total : 0 g. 80.

Il fut intoxiqué avec 1 g. de S. de M. *per os,* soit 0 g. 50 par kilogramme de poids.

Vers la troisième heure, sa respiration s'accéléra considérablement et l'animal donna des signes évidents de malaise.

Vers la douzième heure, la cadence de la respiration commença à diminuer, et le lapin revint, en 36 heures, à son état normal.

Urines totales des 20 premières heures :

Volume : 80 ml.
Réaction au perchlorure de fer : fortement positive.
Albumine : traces.
Sucre : réduction du Fehling (due au salicylate).
Acétone : 0.
Salicylurie : 2.800 mcg. au ml., soit 224 mg. dans l'émission.
S. de M.: 30 mcg. au ml., soit 2 mg. 4 dans l'émission.

Urines du deuxième jour :

Volume : 90 ml.
Albumine : traces.
Pas de réduction de la liqueur de Fehling.

Acétone : 0.
Salicylurie totale : 12 mcg. au ml., soit 1 mg. 08 dans l'émission.
S. de M.: absence.

Urines du troisième jour :

Normales.

Fèces des 36 premières heures :

300 mcg. d'acide salicylique dans la totalité des fèces.

Sang recueilli 24 heures après l'empoisonnement :

Cholestérol directement extractible par l'éther : traces.
Cholestérol total : 0 g. 90.
Salicylémie : 90 mg. par litre, en acide salicylique.
S. de M.: 20 mg. par litre.

LAPIN II :

Poids : 3 kg. 700.

Intoxiqué avec 5 g. 90 de S. de M., soit 1 g. 60 par kilogramme de poids.

La mort survint 6 h. 30 après l'intoxication. La dyspnée intense apparut de suite, et il succomba dans de violentes convulsions et un état comateux.

Son haleine dégageait l'odeur du S. de M.

Ses urines, avant l'empoisonnement, contenaient 3 g. d'albumine, ni sucre, ni acétone; *p*H : 7,4.

Les urines émises étaient épaisses et sales (urates):

Albumine : 7 g. 20.
Réduction de la liqueur de Fehling.
Acétone : 0.
*p*H : 7,4.
Salicylurie totale : 2 mg. 8.

Au moment de la mort, le sang contenait 792 mg. par litre d'acide salicylique et 283 mg. par litre de S. de M. libre.

Cet animal fut ensuite autopsié, et les diverses organes (foie, reins, poumons, cœur, cerveau, muscle), ainsi que le contenu de l'estomac et de l'intestin, furent pesés, et l'ion salicylique d'une part, le S. de M. libre d'autre part, y furent dosés.

Nous résumons nos résultats dans un tableau :

Organes	*Acide salicylique en mg. dans l'organe total*	*S. de M. en mg. dans l'organe total*	*Acide salicylique en mg. dans 1 kg. d'organe*	*S. de M. en mg. dans 1 kg. d'organe*
Sang	237,6	84,9	792	283
Foie	70	88,7	718	910
Reins	30,9	6,4	1.933	400
Poumons	12,8	5,9	828	379
Cœur	8,9	1,9	687	150
Cerveau	0,14	0,07	46	23
Muscle	780	60	795	75
Total	1.140,34	247,77		
Contenu de l'estomac	0	864		
Contenu de l'intestin	325	2.600		
Elimination urinaire	220	165		
	1.685,34	3.876,77		
Soit au total	5 g. 72 en S. de M.			

Dans l'établissement de ce tableau, nous avons estimé la quantité totale de sang à 300 g. et le poids total des muscles à 800 g.

Des 5 g. 90 de S. de M. ingérés par sondage œsophagien nous retrouvons, au total, sous forme de S. de M., 3 g. 87, et, sous forme d'acide salicylique (exprimé en S. de M.), 1 g. 85, soit en tout 5 g. 72.

L'organe de très loin le plus riche en acide salicylique est donc le rein, mais l'organe le plus riche en S. de M. non hydrolysé est le foie.

L'absence de salicylate de soude dans l'estomac démontre que le toxique ne s'hydrolyse pas au niveau de cet organe. Nous retrouvons, par contre, ce sel, mais en quantité très faible, dans l'intestin. Sa présence ne permet pas d'affirmer que c'est dans l'intestin lui-même que le S. de M. a été hydrolysé, car cette faible quantité de salicylate de soude peut être un produit d'élimination biliaire.

Nous retrouvons dans l'estomac et dans l'intestin environ 3 g. 40 de S. de M. en nature dont une grande partie n'a pas dû participer à l'intoxication.

La pauvreté du cerveau nous a surpris. Le fait le plus important est la mise en évidence dans l'urine excrétée, dans le sang et dans

tous les organes, de S. de M. en nature. Le foie est particulièrement riche, et cela vient bien confirmer les théories qui veulent que ce soit au niveau de cet organe que le toxique soit sombiné et inactivé.

LAPIN III :

L'idée directrice qui a présidé à l'expérimentation chez cet animal est la suivante : est-ce le S. de M. ou ses produits d'hydrolyse qui sont toxiques ?

On a vu précédemment que les doses de S. de M. toxiques admises sont considérablement inférieures à celles du salicylate de soude.

C'est pourquoi cet animal fut traité avec un mélange de salicylate de soude et d'alcool méthylique en quantité équimolléculaire correspondant à 1 g. 60 de S. de M. par kilogramme de poids du lapin. Cette dose de S. de M. est sûrement mortelle en quelques heures, comme l'expérience précédente l'a montré.

On a donc administré, par tubage gastrique, au lapin n° III pesant 1 kg. 800 :

Salicylate de soude ..... 3 g.
Alcool méthylique ..... 0 g. 60

L'animal est mort en 20 heures avec une dyspnée intense atteignant 180 respirations par minute et les mêmes symptômes que dans l'intoxication au S. de M.

Urines normales avant l'empoisonnement.

Les urines émises 10 heures après l'intoxication contenaient :

Albumine : 0.
Réduction de la liqueur de Fehling.
Acétone : 0.
*p*H : 7,2.
Salicylurie : 4 mg. 3 au ml., soit pour les 60 ml. émis, 0 g. 268.

Le sang prélevé 10 heures après l'empoisonnement :

Salicylémie : 985 mcg. au ml.

L'autopsie montra :

La vessie contenait 28 ml. d'urine :

Salicylurie totale : 0 g. 375 (en acide salicylique).

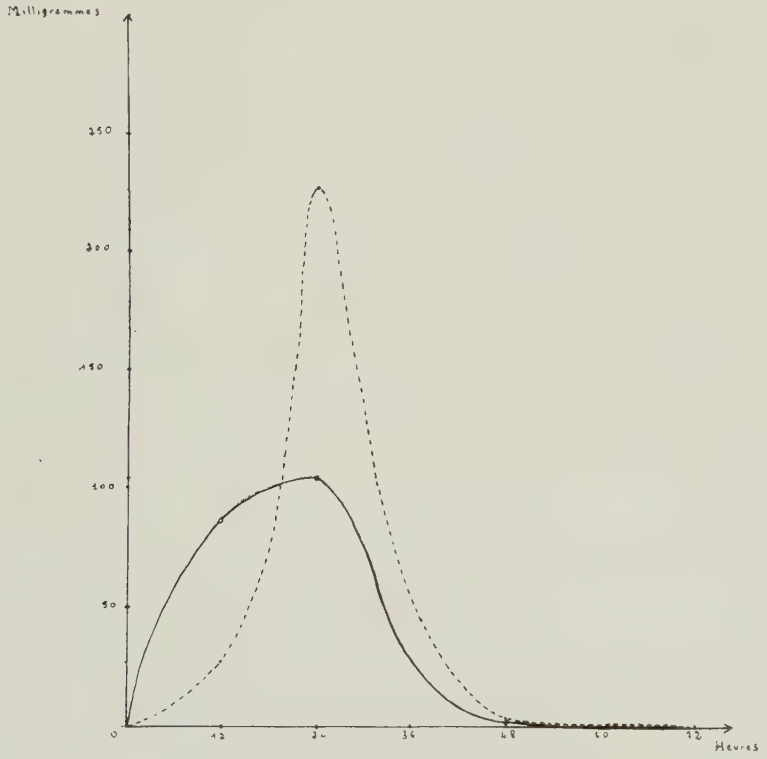
Le foie. — Poids : 60 g. Acide salicylique total : 0 g. 0575. Acide salicylique au kilogramme d'organe : 0 g. 958.

L'estomac (contenu). — Poids : 37 g. Acide salicylique : 0 g. 271. Ni le sang, ni les urines ne contenaient d'alcool méthylique. Ce lapin, quoique empoisonné avec une dose équivalente à celle du lapin II, a paru supporter beaucoup mieux l'intoxication et n'est mort qu'en 20 heures, après des périodes de rémission où il mangeait et semblait se rétablir. *L'albuminurie n'est pas apparue dans les urines,* mais le taux de la salicylémie était voisin de celui du lapin II. La quantité du toxique demeurée dans l'estomac est faible et l'élimination urinaire considérable.

LAPIN IV :

Poids : 1 kg. 500.

Taux d'intoxication : 0 g. 80 de S. de M. par kilogramme de poids. Il a survécu, malgré une dyspnée s'élevant à 80 respirations par minute et des troubles sérieux.



— ——— Salicylurie.
- - - - - - Salicylate de Méthyle urinaire.

LAPIN IV

	Volume	*Perchlorure de fer*	*Albumine*	*Réduction du Fehling*	*Acétone*	*Indol*	*pH*	*Salicylurie en acide sal.*	*S. de M.*
Urines avant empoisonnement	»	0	Traces	0	0	0	7,4	0	0
Urines des 12 premières heures	40 ml.	+++	Traces	++	0	++	7,2	0 g. 0858	0 g. 0268
Urines de 12 à 24 heures	65 ml.	+++	0 g. 70	+++	0	+++	7,2	0 g. 1040	0 g. 2275
Urines de 24 à 48 heures	90 ml.	++	0 g. 08	+	0	+++	7,4	315 mcg.	35 mcg.
Urines de 48 à 80 heures	325 ml.	0	Traces	0	0	++	7,4	0	0

LAPIN V. — Urines

	Volumes émis	*Albumine*	*Réd. du Fehling*	*Acétone*	*pH*	*Indol*	*Acide sal. total*	*S. de M. total*
Avant empoisonnement.....	»	Traces	0	0	7,4	0	0	0
Urines des premières 24 heures	80 ml.	0 g. 30	++	0	7,2	+	0 g. 688	0 g. 184
Urines du 2e jour	130 ml.	0 g. 16	++	0	7,2	++	0 g. 197	0 g. 070
Urines du 3e jour	135 ml.	Traces	0	0	7,4	+++	0 g. 012	Traces
							0 g. 897	0 g. 254

Noter : culot des urines du 2e jour : quantité considérable d'urates, rares hématies.
La présence d'indol continue encore plusieurs jours. Il disparaît le 7e jour.

Nous avons suivi son élimination urinaire, et nous la résumons dans le tableau ci-contre.

En ce qui concerne la salicylurie, les résultats sont illustrés dans le graphique précédent qui matérialise la courbe d'élimination du salicylate de soude et du S. de M.:

Ce lapin a survécu. Mais il faut noter l'apparition d'albumine urinaire s'élevant jusqu'à 0 g. 70 en 24 heures et disparaissant le troisième jour.

L'indol apparaît dès l'empoisonnement et persiste plusieurs jours. La réaction de l'acétone est toujours négative.

L'élimination urinaire du toxique s'effectue pratiquement en 48 heures, mais la courbe d'élimination, sous forme de salicylate, est plus régulière et plus précoce que celle du S. de M. en nature qui passe par un brusque crochet entre la douzième et la vingt-quatrième heure.

Là encore, le fait important est la présence de S. de M. en nature dans les urines.

LAPIN V :

Poids : 2 kg. 280.

Taux d'intoxication : 1 g. 20 par kilogramme de poids, soit 2 g. 74 de S. de M.

Absorption par tubage gastrique.

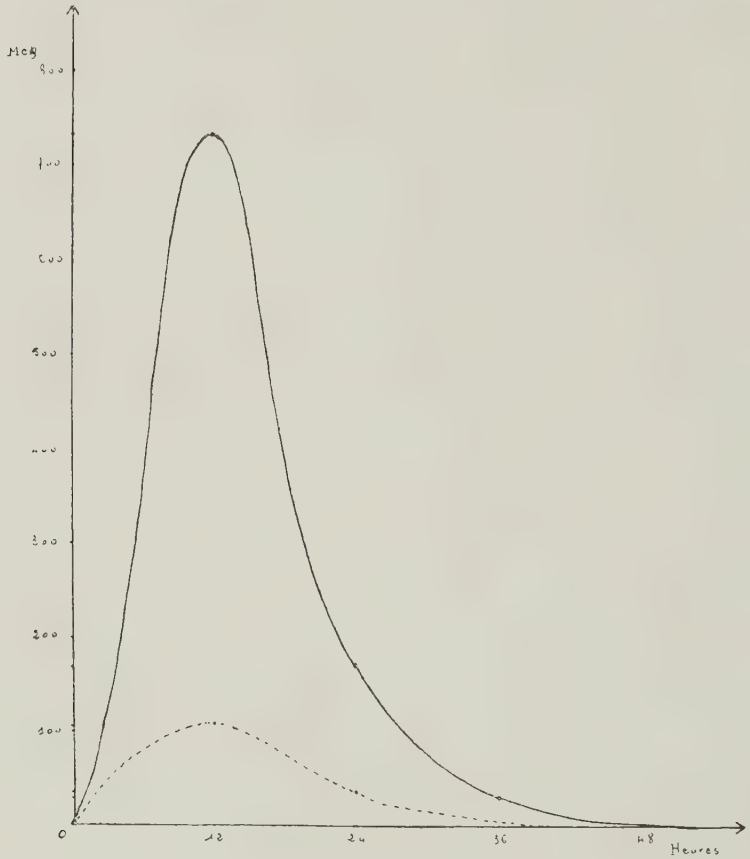
En quelques heures, le lapin fut saisi d'une dyspnée intense (160 par minute), de convulsions, et n'en réchappa que de justesse. Plusieurs fois, nous crûmes qu'il allait succomber. Le lendemain, son état commença à s'améliorer petit à petit.

Nous l'avons suivi tant au point de vue sanguin qu'au point de vue urinaire, et nos observations sont résumées dans deux tableaux.

Sang

	Acide salicylique p. 1.000	*S. de M. p. 1.000*	*Glycémie*	*Cholestérol total*	*Urée*
Avant empoisonnement ..	»	»	1 g. 36	0 g. 80	0 g. 45
Après 12 heures	0 g. 730	0 g. 105	1 g. 14	1 g. 80	0 g 42
Après 24 heures	0 g. 168	0 g. 036	1 g. 06	1 g. 40	0 g. 48
Après 36 heures	0 g. 030	Traces	1 g. 20	1 g.	0 g. 45
Après 48 heures	Traces	0	1 g. 36	0 g. 60	0 g. 40

Chez ce lapin, intoxiqué avec une dose de S. de M. juste inférieure à la dose mortelle, la rapidité de l'élimination du poison par voie urinaire est frappante.



Salicylémie.
Salicylate de Méthyle sanguin.

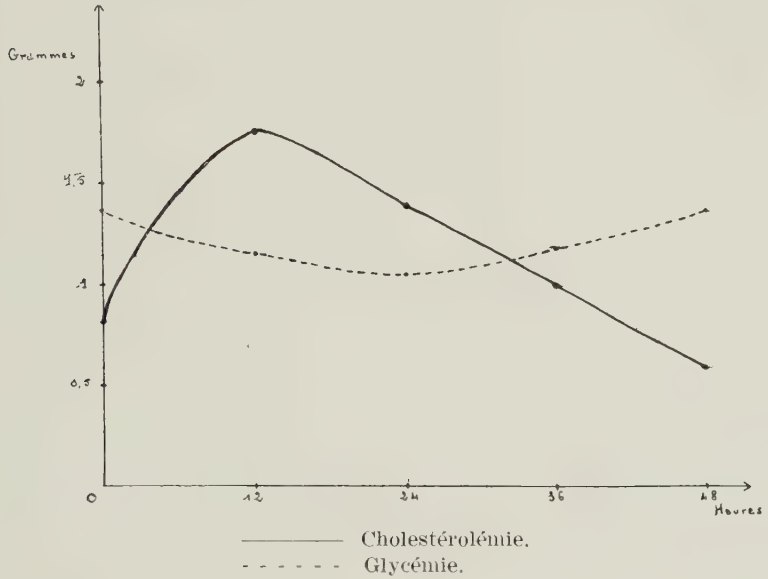
Sur 2 g. 74 de S. de M. ingérés, 0 g. 254, soit en gros 1/10e, ont été éliminés en nature, et le salicylate de soude urinaire correspond à environ 1 g. du toxique, soit les 4/10es de celui-ci.

Il a donc éliminé la moitié du poison en 2 jours par voie urinaire. L'autre moitié a dû, en grande partie, être retenue dans l'organisme.

Nous notons l'apparition d'albumine, s'élevant jusqu'à 0 g. 30,

mais disparaissant le troisième jour, l'absence d'acétonurie et la présence persistante d'indol.

Le cholestérol est nettement augmenté et la glycémie marque un net fléchissement. L'urée est pratiquement inchangée.



Nous avons essayé, chaque fois que nous avons effectué une cholestérolémie, sur ce lapin et sur les autres, d'entraîner directement ce composé par l'éther sans alcalinisation préalable, mais toujours sans succès.

Dans le sang, comme dans l'urine, tout rentre dans l'ordre en trois jours.

QUELQUES OBSERVATIONS GÉNÉRALES SUR L'INTOXICATION PAR LE S. DE M. CHEZ LE LAPIN

1° *Dose mortelle.* — Les doses utilisées s'étagent entre 0 g. 50 et 1 g. 60 par kilogramme. La dose mortelle nous paraît voisine de 1 g. 30 *per os*. Chatin et Guinard mentionnent seulement 0 g. 47, mais ils n'indiquent pas le mode d'administration.

2° Le remplacement poids pour poids du S. de M. par ses constituants employés en proportion équimoléculaire, entraîne chez le lapin les mêmes phénomènes toxiques, mais à une intensité moindre. En laissant de côté l'action intrinsèque de l'alcool méthylique qui, comme nous l'avons constaté, ne joue pas un rôle prédominant dans l'intoxication, nous pouvons dire que nous n'avons pas retrouvé chez le lapin la marge de différence de toxicité signalée par Kohn-Abrest chez l'homme, entre le salicylate de soude et le S. de M.

3° Les symptômes sont voisins de ceux observés en clinique humaine : polypnée, tachycardie, coma entrecoupé de convulsions.

4° L'élimination du toxique est avant tout urinaire. Dans les premières heures, elle s'effectue surtout sous forme de salicylate de soude, preuve d'une hydrolyse précoce du toxique dans l'organisme. Vers la 12e heure, celui-ci semble débordé, et l'excrétion du S. de M. part en flèche et domine largement la première. Tout rentre dans l'ordre dans deux à trois jours.

5° Dans le sang, la proportion de salicyl hydrolysé est toujours très nettement inférieure à celle du S. de M. Celui-ci est donc absorbable en nature par la muqueuse intestinale.

6° Dans la cavité stomacale, le toxique ne subit aucune transformation.

7° Dans l'intestin, on trouve une très faible partie du poison sous forme d'ion salicylique, mais nous ne pouvons préciser s'il provient d'une hydrolyse *in situ* ou s'il est apporté par voie biliaire.

8° Localisations. — La localisation élective s'effectue dans le rein, voie idéale d'élimination, et dans le foie. Tous les autres organes en contiennent de très fortes proportions sauf le cerveau, contrairement à toute attente. Cette richesse est liée à un taux sanguin élevé; c'est pourquoi nous en trouvons une forte proportion dans les muscles, les poumons et le cœur.

Comme l'alcool, il inonde l'organisme.

Mettre en balance le S. de M. en nature et l'ion salicyl hydrolysé semble illusoire; tout dépend du moment auquel on effectue ce rapport; nos courbes de salicylémie et de salicylurie le démontrent. Nous pouvons dire, toutefois, que dans le sang, le rapport :

$$\frac{\text{S. de Na}}{\text{S. de M.}}$$

est toujours très nettement supérieur à l'unité. Dans l'urine, ce rapport est supérieur à 1 au début de l'intoxication, puis s'inverse entre la 12e et la 18e heure.

La richesse du foie en S. de M. libre, vis-à-vis des autres organes, paraît confirmer le rôle que celui-ci jouerait dans l'hydrolyse du toxique.

9° Le métabolisme du S. de M. chez le lapin diffère radicalement de celui observé chez l'homme : le lapin *ne présente jamais d'acidocétose;* ses urines *demeurent alcalines,* et les dérivés cétoniques n'apparaissent jamais.

L'alcalinité du tube digestif et de l'ensemble de l'organisme de cet herbivore en fait un mauvais animal d'expérience en la matière et explique sa grande résistance à ce toxique.

Ses constantes biologiques courantes (urée, glycémie, cholestérol) sont peu modifiées, mais l'étude de l'urine permet de détecter, comme chez l'homme, une néphrite albuminurique plus ou moins grave malgré la rapidité surprenante de l'excrétion du poison.

Le symptôme hémorragique diffus, classiquement décrit chez l'homme, n'a jamais été observé chez le lapin au cours de nos autopsies.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Les intoxications par le Salicylate de Méthyle se rencontrent sur tout le globe, mais les sources du produit diffèrent : végétales en Amérique et en Afrique, chimiques en Europe et en Asie.

Nous avons rapporté toutes les observations publiées jusqu'à ce jour concernant les empoisonnements par ce dérivé. Leur extraordinaire fréquence à Saïgon-Cholon a provoqué des contre-mesures officielles (inscription au *Tableau A*).

Toutes ces intoxications relèvent de méprises ou de suicides, mais jamais ce toxique n'a donné lieu à une tentative criminelle.

Après un rappel de la toxicologie générale du Salicylate de Méthyle (mode d'absorption, symptômes, séquelles) et une étude critique des mécanismes biologiques et pathologiques, nous avons indiqué les thérapeutiques classiques et souhaitables, ainsi que les théories sur le processus de l'intoxication.

Ces points acquis, nous avons rapporté nos observations personnelles effectuées dans les hôpitaux d'Extrême-Orient en 1950 et 1951. Ces 18 observations nous ont permis de suivre la marche de l'empoisonnement, l'élimination et les perturbations urinaires et sanguines.

Nous avons complété ce travail par une expérimentation sur l'animal. Dans ce but, nous avons mis au point des semi-micro-méthodes de dosage du Salicylate de Méthyle dans les urines, dans le sang et dans les organes. Le principe de ces techniques peut se résumer ainsi : on effectue le dosage de l'ion salicyl hydrolysé par la technique de Brodie modifiée par Tayeau et Nivet. Sur un deuxième échantillon identique au précédent, on titre l'ensemble du salicyl après action d'un alcali au bain-marie dans

des conditions que nous avons précisées. On obtient le titre en Salicylate de Méthyle par différence.

La sensibilité de ces méthodes surclasse largement celle d'un premier groupe de techniques que nous avons mises au point. Elles sont fondées sur la séparation du Salicylate de Méthyle et du salicyl par entraînement à la vapeur d'eau. Nous avons montré que l'entraînement partiel conduit à une grande dilution du produit dans le distillat, ce qui, malgré la sensibilité de la réaction ferrique, interdit les titrages au millième de milligramme que nous avons pu obtenir par ailleurs.

Pour les organes, nous effectuons une extraction, après pulpage, par macération alcoolique à 37° pendant 48 heures. La phase alcoolique est recueillie et amenée à un volume en rapport simple avec le poids d'organe mis en jeu, et le dosage s'effectue comme précédemment.

Nous avons intoxiqué, par voie buccale, un certain nombre de lapins avec des quantités croissantes de Salicylate de Méthyle, et cette expérimentation nous a permis de fixer la dose toxique chez le lapin aux environs de 1 g. 30 par kilogramme de poids.

Nous avons dressé les courbes de salicylémie et de salicylurie, ainsi que celles du Salicylate de Méthyle sanguin et urinaire. Une expérience effectuée avec les constituants du Salicylate de Méthyle, dans des conditions sûrement mortelles pour le lapin, a entraîné la mort de l'animal. Ce décès ne peut être imputé à l'alcool méthylique. Il est donc dû au salicylate de soude seul.

Nous n'avons pas retrouvé chez l'animal les phénomènes d'acidocétose classiquement observés chez l'homme.

Le lapin résiste bien mieux que l'homme à ce poison, et les conséquences physiologiques de l'intoxication diffèrent totalement.

Nous avons étudié la localisation du Salicylate de Méthyle et du salicyl hydrolysé dans tous les organes. Contrairement à toute attente, la localisation sur le système nerveux est minimum. Elle atteint son maximum dans le foie et les reins. Le Salicylate de Méthyle franchit, en majeure partie en nature, la paroi intestinale, puis est véhiculé brut et sous forme hydrolysée par le

sang. Il imprègne tout l'organisme, comme le fait l'alcool dans une intoxication éthylique.

Le foie semble l'agent principal de son hydrolyse, mais les reins contrôlent son élimination : l'abondance du toxique dans ces organes montre le rôle capital qu'ils jouent, explique l'apparition de la néphrite et justifie la nouvelle méthode thérapeutique proposée.

VU :
Pour le Doyen,
L'Assesseur :
R. SIGALAS.

VU :
Bon à imprimer,
Le Président :
R. CASTAGNOU.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 20 Mars 1952,
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Traité de toxicologie*, du Professeur FABRE. — *Précis de toxicologie*, de KOHN-ABREST. — *Traité de toxicologie*, de LÉVIN et BOUCHET.
2. BRIDEL (M.). — « Les glucosides à Salicylate de Méthyle », *Bulletin de l'Académie de Médecine*, t. XCVII, p. 795, 1927.
3. STILLE. — *Therapeutics et Materia Medica*, 1868.
4. ALMSTED et ALDRICH. — « Acidosis in methyl salicylate poisening », *J. Am. Med. Ass.*, 5 mai 1928.
5. WOODBY (F.-V.) et NICHOLLS (A.-G.). — *Can. Med. Assoc.*, 1928, t. XVIII, p. 167.
6. VLEURINK. — « Un cas d'empoisonnement par le Lupapi », *Bull. Méd. du Katanga*, 1933, p. 122.
7. BAUM. — *Ophth. Rec.*, t. XII, p. 25, 1903.
8. ARCHAMBAUD (R.) et FRIEDMAN (I.). — *Annales de Médecine Légale*, 1926, p. 131 ; *Monde Médical*, n° 692.
9. GALLAGHER. — *Philadelphia M. Exam.*, t. VIII, p. 347, 1852.
10. JEWETT. — *New-York Medical Gazette*, t. I, p. 360, 1868.
11. HAMILTON. — *New-York M. G.*, t. XXI, p. 602, 1875.
12. PINKHAM. — *Boston M. and S. J.*, t. CXVII, p. 548, 1887.
13. MAC NERTHNEY. — *Northwest Med.*, t. I, p. 495, 1903.
14. MAUN et BRAUD. — *Forensic Medecine and Toxicology*, 1914, p. 685.
15. ROSENBLOOM et JOHNSON. — « A case of methyl salicylate poisening », *J.A.M.A.*, t. LXXII, p. 22.
16. MEYERS. — *J.A.M.A.*, t. LXXV, p. 1783, 25 décembre 1920.
17. LEGRAIN et M^lle^ BABONEL. — « Intoxication par ingestion de Salicylate de Méthyle », *Ann. Méd. Psch.*, 1922, p. 159.
18. WETZEL et NOURSE. — « Wintergreen poisening », *Arch. Path. and Lab. Med.*, t. I, p. 181, 1926.
19. PINCUS et HANDLEY. — *Bull. John Hopkins Hosp.*, t. XLI, p. 165, septembre 1927.
20. ZATMAN. — *Bioch. J. G. B.*, 1946, t. XL, n^os^ 5 et 6, pp. 67-68.

21. MANNISCO, DRAGANESCO et GRIGORESCO. — *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 30 juillet 1929.
22. ZUR LINDEN. — *United States Naval Med. Bull.*, avril 1929.
23. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, t. X, p. 187, 1929.
24. BAUBY et FROMOND. — *Progrès Médical*, 19 juillet 1930, p. 1257.
25. MEYERHOFF. — « Methyl salicylate poisening in infancy necropsy observation », *J.A.M.A.*, mai 1930, p. 1751.
26. KEISER. — *Deutsh. Mediz. Woch.*, 6 mai 1931.
27. CALDERONI. — *Bolletino Chimico Farmaceutico*, t. LXXI, p. 646, 1932.
28. DUVOIR, POLLET et M^lle^ SAINTON. — *Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 16 novembre 1934, p. 1485.
29. *Annales Merck*, p. 222, 1939.
30. TOWNSTED (E.). — « Fatal poisening by methyl salicylate liniment », *British Med. J.*, t. I, p. 382, 1943.
31. TROLL et MENTEN (M.-L.). — *Am. J. Diseases Children*, t. LXIX, p. 37, 43.
32. BÉROUD. — *Publication du Lab. de Criminologie de Marseille*, 1949.
33. NGUYEN KHAC DINH. — Thèse de doctorat en médecine, Saïgon, 1950.
34. VU CONG HOC. — *Les suicides en Indochine*, thèse de médecine, Hanoï, 1933.
35. BROWN (E.-W.) et SCOTT (W.-O.). — « L'absorption du S. de M. par la peau humaine », *J. Pharmacology*, t. L, n° 1, pp. 32-50, janvier 1934; *Chimie et Industrie*, vol. XXXI, p. 1395, juin 1934.
36. CHATIN (P.) et GUINARD (L.). — *Bulletin de la Société de Biologie*, 1900, p. 669.
37. MOUREN (Pierre). — *Semaine des Hôpitaux*, n° 46, 22 juin 1949.
38. DEVAU. — Thèse de doctorat en médecine, Paris, 1935.
39. HERRERA RAMOS. — *La toxicosis salicilica*, thèse d'agrégation de médecine, Montevideo, 1928.
40. MARCHAND. — *Ann. Méd. Légale Fr.*, décembre 1948, t. XXIX, p. 359.
41. STRAT, RUSSU et GASSETTI. — *Bull. Ec. Polytechn. Jassy*, janvier-juin 1948, t. III, pp. 466-473.
42. LUTEMBACHER (R.) et GALIMARD (J.-E.). — « Le métabolisme des glucides dans la maladie de Bouillaud », *Presse Médicale*, 29 octobre 1941, n^os^ 94-95, p. 1183.
43. ROMBURG (P. Van). — *Rec. Pays-Bas*, t. XV, p. 425, 1893.
44. SHAPIRO, REDISH et CAMPBELL. — « The prothrombinopenic

effect of salicylate in man », *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, t. LIII, p. 251, 1943.

45. BECK. — *Elements of Medical Jurisprudence Philadelphia,* Thomas Coperthwait and C°, Publishers, vol. II, p. 675.
46. LATHROP. — « Fatal poisening with oil of Wintergreen », *J. M. Soc. New-Jersey,* t. XXIX, p. 303, 1932.
47. SHIPLEY. — « Gaultherianol (methyl salizylat) vergiftungen bei kindern », *Samml. v. vergiftungsfällen,* t. IV, p. 117, 1933.
48. BOWEN, ROUFA et CLINGER. — « Différenciation de l'acidose diabétique et de l'empoisonnement au S. de M. », *J.A.M.A.*, t. CVII, p. 276, 1936.
49. STEVENSON. — « Oil of Wintergreen poisening », *Am. J. M. Sc.*, t. CXCIII, p. 772.
50. LAWSON et KAISER. — « Methyl salicylate poisening », *Arch. Pediat.*, t. LIV, p. 509.
51. KANE. — « Oil of Wintergreen poisening », *J. Iowa M. Soc.*, t. XXVIII, p. 238, 1938.
52. EISMAS. — « Methyl salicylate poisening in an infant », *J. Pediat.*, t. XIII, pp. 550-554, 1938.
53. BAXTER, HARTWELL and RECK. — « Methyl salicylate poisening », *J.A.M.A.*, t. III, p. 2476, 1938.
54. *Union Pharmaceutique,* t. LXXXI, p. 35, 1940.
55. DONATELLI et ABBATE. — *Policlinico,* t. XLVI, p. 1045, 1939.
56. SHIREFF and PEARLMAN. — « Oil of Wintergreen poisening », *Canada M. A. J.*, t. XLIII, p. 264, 1940.
57. EPSTEIN et WORK. — *Ohio State Med. J.*, t. XXXVIII, pp. 225-226, mars 1942.
58. MAC CREADY. — *New-England J. Med.*, t. CCXXVIII, p. 155, 4 février 1943.
59. PELFORT. — *Archives Pediat. de Uruguay,* t. XV, pp. 596-599, octobre 1944.
60. DESROCHERS. — *Laval Médical,* t. X, pp. 258-261, avril 1945.
61. LAFORET et COLLINS. — *Connecticut Med. J.*, t. X, pp. 196-202, mars 1946.
62. STEVENS et KAPLAN. — *Am. J. Dis. Children,* t. LXX, pp. 331-335, novembre-décembre 1946.
63. CLIODI. — *Riv. Clin. Pediat.*, t. XLIV, pp. 265-280, mai 1946.
64. JACOBSON. — *South-African M. J.*, t. XXI, p. 203, 8 février 1947.
65. CANCELMO (J.-J.). — *U. S. Navy Med. Bull.*, pp. 1077-1085, novembre-décembre 1947.
66. CROSSLAND (A.-M.). — *Canada Med. A. J.*, t. LVIII, pp. 75-77, janvier 1948.

67. HOWELL (D.-S.) — *Rhode-Island M. J.*, t. XXXII, pp. 555-557, octobre 1949.
68. TAYEAU et NIVET. — *Bull. des Travaux de la Société de Pharm. de Bordeaux*, n° 1, 1951.
69. MEYER et HOWARD. — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, t. LIII, p. 234, 1943.
70. MONCEAUX — *Presse Médicale*, t. LVII, pp. 806-807, 10 septembre 1949.
71. TAYEAU et NIVET. — « Recherches expérimentales sur la salicylémie », *Bull. des Travaux de la Société de Pharm. de Bordeaux*, t. LXXXIX, p. 10, 1951.
72. GALIMARD. — « Métabolisme du salicylate de soude. Microdosages cliniques », *Bull. de la Société de Chimie Biologique*, t. XXVIII, n°s 1-3, pp. 152-153, janvier-mars 1946.
73. BRODIE, UDENFRIED et COBURN. — *J. Pharm.*, t. LXXX, p. 114, 1944.
74. NIVET. — Thèse pharmacie, Bordeaux, 1950.
75. HANZLIK et WETZEL. — *The J. of Pharmacology and Exp. Th.*, p. 43, septembre 1919.
76. WOOD and HARE. — *Therap. Gaz.*, t. X, p. 73.
77. RAPOPORT et GUEST. — « Methyl salicylate : effect on electrolyte structure of blood plasma », *J. Clin. Investigation*, t. XXIV, pp. 759-769, septembre 1945.
78. HABRON (Paul), BÉNARD (H.) et MERKLEN (P.). — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, p. 1631, 1932.
79. BARNETT, POWERS, BENWARD and HARTMANN. — *J. Pediat.*, t. XXI, p. 214, 1942.
80. ODIN. — « Is salicyl poisening in *acidosis* », *Acta Med. Scandinavia*, t. L, p. 117, 1932.
81. ECKERT (R.). — *Pharmazeutische Zentralhalle für Deutschland*, t. LXXVI, p. 237, 1935.

Imprimerie BIÈRE, 18, rue du Peugue, Bordeaux. - N° 350 impr. - Dépôt légal : 1er trim. 1952.